TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

F. RATHERY

DEUXIÈME PARTIE

1925-1932

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1932

au Professeur Balthazard
affectueux hommage
F. Rathery

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr FRANCIS RATHERY



DEUXIÈME PARTIE

1925-1932

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Francis RATHERY

DEUXIÈME PARTIE

1925-1932

PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1932



TITRES
ET
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DEUXIÈME PARTIE

1925-1932

TITRES UNIVERSITAIRES

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine de Paris, 1925.

Professeur de Clinique thérapeutique médicale, 1931.

CONFÉRENCES ET COURS

Cours de Pathologie expérimentale à la Faculté de Médecine, 1926-1931.

Cours de Clinique médicale thérapeutique, 1932.

Conférences de Clinique médicale. — Leçons du dimanche sur les maladies du rein (Hôtel-Dieu, 1929). — Leçons du dimanche sur le diabète (Hôtel-Dieu, 1930).

Chargé officiellement de conférences à la Faculté de Gand, 1931.

Leçons du dimanche sur les nouveautés thérapeutiques, 1932.

Cours de perfectionnement sur les maladies des reins, 1932.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1925

337. **Les effets de la ponction lombaire sur la polyurie, la glycosurie et la glycémie chez les diabétiques et les sujets non diabétiques,** *Soc. biol.*, 14 mars 1925 (en collaboration avec Mlle Dreyfus See).

338. **Le rôle de l'insuline dans le traitement du diabète.** *Congrès Soc. sav.*, 13 avril.

339. **Phosphates inorganiques et hypoglycémie insulinienne.** *Acad. Sciences*, 25 mai 1925 (en collaboration avec Desgrez et H. Bierry).

340. **Insuline**, fact. individuel : *Acad. méd.*, mai 1928.

341. **Action de l'antipyrine chez les diabétiques.** *Soc. de biol.*, 13 juin 1925 (en collaboration avec Kourilsky).

342. **Modifications plasmatiques dans la néphrite aiguë.** Épreuve d'acidose. *Soc. biologie*, 4 juillet 1925 (en collaboration avec H. Bierry et Sigwald).

343. **Les acidoses réductibles dans le diabète simple.** *La Médecine*, juillet 1925.

344. **Le traitement de la diphtérie par les médications microbiennes,** *Bulletin gén. de Thérap.*, juin-juillet 1925.

345. **Néphrite aiguë et acidose,** *Bulletin Soc. méd. hôp.*, 31 juillet 1925 (en collaboration avec Bierry et Sigwald).

346. **Sur la perfusion rénale,** *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, août 1925.

317. **Effets de l'ingestion d'eau de Vichy et de solutions de bicarbonate de soude sur l'acidité ionique urinaire et l'excrétion de quelques éléments de l'urine,** *Annales de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie*, n° 4, 1925.

318. **Les effets de la ponction lombaire chez les diabétiques,** *Paris Médical*, 24 octobre 1925 (en collaboration avec Mlle Dreyfus See).

319. **Diabète et chirurgie,** *Progrès médical*, 30 novembre 1925.

1926

350. **Graisse et Infarvin dans le régime des diabétiques.** *Presse médicale*, février 1926.
351. **Le traitement du diabète par l'insuline.** *Presse médicale*, 10 avril 1926. — et *Conférence à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce*, 28 mars 1926.
352. **L'hyperglycémie chez les sujets non glycosuriques.** *Soc. méd. hôp.*, 16 avril 1926, en collaboration avec Froment.
353. **Régime et insuline chez les diabétiques.** *Conférence Assoc. Croix-Rouge française*, juin 1926.
354. **Les hyperglycémies sans glycosurie des sujets non diabétiques.** *Presse médic.*, 12 juin 1926 (en collaboration avec Froment).
355. **Coup de soleil acridinique.** *Soc. méd. hôp.*, 9 juillet 1926 (en collaboration avec Julien Marie).
356. **Sels de nickel et de cobalt dans le diabète.** *Acad. Sciences*, juillet 1926 (en collaboration avec Mlle Lévina).
357. **Nanisme exostosique.** *Soc. méd. hôp.*, 5 novembre 1926 (en collaboration avec Julien Marie).
358. **L'insuline est-elle un agent curateur du diabète?** *Bulletin Acad. méd.*, 25 novembre 1926 (en collaboration avec Desgrez et Froment).
359. **L'acidose dans les néphrites.** *Société méd. hôp.*, 24 décembre 1926 (en collaboration avec Julien Marie).
360. **Contribution à l'étude des eaux bicarbonatées calciques considérées comme éliminatrices d'acide urique.** *Annales Institut hydrologie et climatologie*, t. IV, 1926.
361. **Traité de Thérapeutique**, en 3 vol. (1926-28). — J.-B. Baillière et fils (en collaboration avec Carnot et Harvier).

1927

362. **Diabète rénal.** *Le Monde médical*, 1er janvier 1927 (en collaboration avec Julien Marie).
363. **L'insuline peut-elle guérir le diabète?** *Presse médicale*, 15 janv. 1927 (en collaboration avec Desgrez et Paul Froment).
364. **Insuline : test d'activité et posologie.** *Bulletin Acad. méd.*, 1er février 1927, *Bulletin gén. de thérap.*, février 1927 (en collaboration avec Desgrez et H. Bierry).
365. **A propos des abcès du poumon.** *Soc. méd. hôp.*, 1er avril 1927.
366. **Action d'un composé polyméthylé de la guanidine chez le sujet normal et chez le diabétique.** *Soc. biologie*, 2 août 1927 (en collaboration avec Mlle Levina et M. Maximin).
367. **Les cures de régime dans les néphrites.** *La Presse thermale et climatiq.*, mai-juin 1927.
368. **Thérapeutique par l'insuline** — *in : Les progrès récents en* **thérapeutiques endocriniennes**, J.-B. Baillière et fils, 1927.
369. **Le régime des diabétiques**, *Monde médical*, juin 1927.
370. **Vomissements incoercibles de la grossesse et insuline.** *Société médicale des hôpitaux*, 3 juin 1927 (en collaboration avec Julien Marie).

371. **A l'occasion du centenaire de Vulpian**, *Revue neurologique*, juin 1927.
372. **2 cas de diabète insipide.** *Société médicale des hôpitaux*, 10 juin 1927 (en collaboration avec Julien Marie et Maximin).
373. **Anémie pernicieuse et traitement par l'ingestion de foie de veau (méth. de Whipple)**, *Société médicale des hôpitaux*, 8 juillet 1927 (en collaboration avec M. Maximin).
374. **Étude des modifications histologiques dues à l'action de la synthaline.** *Soc. biologie*, 16 juillet 1927 (en collab. avec Millot et Koursilky).
375. **Les lésions déterminées chez le chien au niveau du foie et de la rate par la pancréatectomie.** *Soc. biol.*, 16 juillet 1927 (en collaboration avec Millot et Kourilsky).
376. **Acidose dans les néphrites**, *Presse médicale*, 1927, 23 juillet (en collaboration avec Trocmé et Julien Marie).
377. **A propos de l'ostéite typhoïdique.** *Soc. méd. hôp.*, 29 juillet 1927.
378. **Diurétiques mercuriels**, *Soc. méd. hôp.*, 29 juillet 1927 (en collaboration avec M. Maximin).
379. **Acidose et collapsus cardiaque diabétique. Rôle du rein.** *Soc. méd. hôp.*, 29 juillet 1927.
380. **Emploi de la synthaline dans le diabète.** *Paris médical*, 24 septembre 1927.
381. **Le sucre protéidique, son intérêt physio-pathologique.** *Presse méd.*, 1927, 28 septembre (en collaboration avec H. Bierry).

1928

382. **Rupture du cœur.** *Semaine des hôp. de Paris*, février 1928 (en collaboration avec Julien Marie).
383. **Glukhorment et diabète.** *Soc. méd. hôp.*, 10 février 1928 (en collaboration avec Mollaret).
384. **Le traitement actuel du diabète.** *Conférences de la Société de Médecine de Rouen*, 1927-28.
385. **Syndrome entéro-rénal.** *Rapport à la Soc. hydrol. et climat. méd. de Paris*, 15 mars 1928.
386. **Étude critique de la physiopathologie du diabète insipide.** *Paris médical*, 28 avril 1928 (en collaboration avec Julien Marie).
387. **Folliculine, insuline et diabète.** *Soc. méd. hôp.*, 11 mai 1928 (en collaboration avec M. Rudolf).
388. **Du rôle thérapeutique de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide.** 12 mai 1928 (en collaboration avec Julien Marie).
389. **Diurétiques mercuriels.** *Clinique et laboratoire*, 20 juin.
390. **Action de la décaméthylène diguanidine sur la glycémie du Chien dépancréaté.** *Société de biologie*, 23 juin 1928 (en collaboration avec R. Kourilsky et Mlle S. Gibert).
391. **Action de la décaméthylène diguanidine sur la glycémie du Chien**

normal. *Société de biologie*, 23 juin 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

392. **Un cas de staphylococcie à type érysipélatoïde.** *Société médicale des hôpitaux*, 20 juillet 1928 (en collaboration avec RUDOLF).

393. **Crises d'azotémie aiguë récidivantes. Chlorures sanguins et réserve alcaline.** *Société médicale des hôpitaux*, 20 juillet 1928 (en collaboration avec RUDOLF).

394. **Action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal.** *Société de biologie*, 21 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

395. **Influence du sang de diabétique sur la glycémie du chien et du lapin.** *Société de biologie*, 21 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY).

396. **Insuline, folliculine et glycémie chez le chien normal.** *Académie des Sciences*, 23 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

397. **Action de la folliculine sur la glycémie chez des chiennes ovariotomisées.** *Société de biologie*, 28 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE GIBERT).

398. **Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes dépancréatées.** *Société de biologie*, 28 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE LAURENT).

399. **L'absorption de glucose par les hématies normales.** *Société de biologie*, 28 juillet 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE GIBERT).

400. **La teneur du sang en sucre libre et protéique au cours de l'occlusion intestinale expérimentale.** *Société de biologie*, 28 juillet 1928 (en collaboration avec LÉON BINET).

401. **Recherches sur l'acide urique et le calcium particulièrement au cours de divers états goutteux et rhumatismaux.** *Presse médicale*, 25 août 1928 (en collaboration avec VIOLLE).

402. **De l'influence réciproque de la folliculine et de l'insuline sur la glycémie des chiennes ovariotomisées.** *Académie des Sciences*, 3 septembre 1928 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE LAURENT).

403. **Néphrite chronique, réserve alcaline, chlore sanguin et plasmatique.** *Société médicale des hôpitaux*, 23 novembre 1928 (en collaboration avec RUDOLF).

404. **La galégine dans le diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 23 novembre 1928 (en collaboration avec MLLE LÉVINA).

405. **Myrtille et diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 14 décembre 1928 (en collaboration avec MLLE LÉVINA).

406. **La dioxyacétone dans le traitement du diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 14 décembre 1928 (en collaboration avec RUDOLF et MLLE LEVINA).

407. **Physiologie du rein**, *in Traité de Physiologie normale et pathologique de Roger et Binet*, Masson édit.

1929

408. **Néphrite aiguë, azotémie, chlorures sanguins et réserve alcaline.** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 18 janvier 1929 (en collaboration avec Rudolf).
409. **L'absorption du glucose par les hématies provenant de chiens diabétiques.** *Société de biologie*, 2 mars 1929 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle S. Gibert).
410. **Existe-t-il dans le plasma diabétique une substance modifiant l'absorption globulaire du glucose?** *Société de biologie*, 2 mars 1929 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle S. Gibert).
411. **Influence de l'insuline sur l'absorption globulaire du glucose chez les chiens diabétiques.** *Société de biologie*, 9 mars 1929 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle S. Gibert).
412. **Influence du l'insuline sur l'absorption du glucose par les hématies normales.** *Société de biologie*, 9 mars 1929 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle Yv. Laurent).
413. **Sur l'absorption globulaire du glucose.** *Société de biologie*, 16 mars 1929 (en collaboration avec Kourilsky).
414. **Abcès du poumon au cours d'une pneumonie.** *Société médicale des hôpitaux*, 22 mars 1929.
415. **Sur la glycémine**, *Presse médicale*, 6 avril 1929 (en collaboration avec Kourilsky).
416. **Le régime chloruré dans les néphrites.** *Bulletin de l'Académie de médecine*, 16 avril 1929.
417. **Diabète et hypoglycémie.** *Société médicale des hôpitaux*, 12 juillet 1929 (en collaboration avec Maurice Rudolf).
418. **Insulino-résistance dans le diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 12 juillet 1929 (en collaboration avec Rudolf Thoyer et Villiere).
419. **La glycémine.** *La Médecine*, septembre 1929 (en collaboration avec Kourilsky).
420. **Remarques sur l'apparition de la graisse décelable histologiquement dans la cellule du foie.** *Archives d'anatomie microscopique*, tome XXV, 1929 (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer).
421. **Leçons du Dimanche à la clinique Hôtel-Dieu, Insuline et ses succédanés.** Baillière, 1929.
422. **Valeur pronostique et diagnostique des albuminuries.** *Clinique et laboratoire*, 20 novembre 1929.
423. **Hypertension artérielle et lésion rénale.** *Société médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1929.
424. **Étude biologique d'un cas de néphrite subaiguë avec rétention chlorée.** *Société médicale des hôpitaux*, 13 décembre 1929 (en collaboration avec Mlle Lévina et R. Waitz).
425. **A propos de l'hypochlorémie dans les néphrites.** *Société médicale des hôpitaux*, 20 décembre 1929.

1930

426. **A propos de l'hypochlorémie** (Réponse à MM. Blum et van Caulaert). *Société médicale des hôpitaux*, 17 janvier 1930.

427. **Azotémie et hypochlorémie chez les néphritiques** (Réponse à Léon Blum). *Société médicale des hôpitaux*, 24 janvier 1930.

428. **Réaction xanthoprotéique dans les affections rénales.** *Société de biologie*, 25 janvier 1930 (en collaboration avec R. WAITZ).

429. **Insuline et glycogène. Étude chez le chien normal.** *Annales de Physiologie et de Physicochimie biologique*, tome VI, nº 1, 1930 (en collaboration avec KOURILSKY, MLLES S. GIBERT et YV. LAURENT).

430. **Insuline et glycogène. Étude chez le chien dépancréaté, inanitié et phlorizosidé.** T. VI, nº 1, 1930, 2e mémoire (en collaboration avec KOURILSKY, MLLES S. GIBERT et YV. LAURENT).

431. **Glycogène du foie et du muscle chez le chien normal.** *Société de biologie*, 1er février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

432. **Les variations précoces du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal sous l'influence de l'insuline.** *Société de biologie*, 1er février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

433. **Néphrite syphilitique subaiguë.** *Société médicale des hôpitaux*, 7 février 1930 (en collaboration avec THOYER et R. WAITZ).

434. **Les variations précoces du glycogène du foie et du muscle chez le chien inanitié sous l'influence de l'insuline.** *Société de biologie*, 8 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

435. **Les variations précoces du glycogène du foie et du muscle chez le chien dépancréaté avant et après l'injection d'insuline.** *Société de biologie*, 8 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE S. GIBERT).

336. **Les variations précoces du glycogène du foie et du muscle chez le chien normal et phlorizosidé sous l'influence de l'insuline.** *Société de biologie*, 15 février 1930 (en collaboration avec KOURISLKY et MLLE S. GIBERT).

437. **Les rapports avec le glycogène du foie et du muscle et la glycémie artérielle chez le chien inanitié et phlorizosidé.** *Société de biologie*, 15 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

433. **Recharge glycémique du foie.** *Académie des sciences*, 17 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

439. **L'hyperglycémie insulinique immédiate dans les divers territoires vasculaires chez le chien normal.** *Société de biologie*, 22 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

440. **Hyperglycémie insulinique immédiate chez le chien normal.** *Société de biologie*, 22 février 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

441. **La glycémie porte : Étude chez le chien normal, inanitié, dépancréaté, phlorizosidé.** *Société de biologie*, 8 mars 1930 (en collaboration avec KOURILSKY et MLLE YV. LAURENT).

442. **Myopathie myotonique avec signe de Chvostek. Étude humorale. Etude de l'insuffisance parathyroïdienne.** *Société médicale des hôpitaux*, 14 mars 1930 (en collaboration avec Mollaret et Waitz).

443. **La glycémie porte et ses variations au moment de l'hypoglycémie insulinique. Recharge glycémique du foie.** *Société de biologie*, 15 novembre 1930 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle Yv. Laurent).

444. **L'hyperglycémie insulinique chez le chien au cours de divers états expérimentaux (dépancréatation, inanition, inanition et phlorizoside).** *Société de biologie*, 15 mars 1930 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle Yv. Laurent)

445. **Hyperglycémie insulinique immédiate et variations du glycogène hépatique; nature du phénomène.** *Société de biologie*, 5 avril 1930 (en collaboration avec Kourilsky et Mlle S. Gibert).

446. **La cure d'Evian** (en collaboration avec A. Desgrez et A. Giberton). *Bulletin de l'Académie de médecine*, 15 avril 1930.

447. **Lipodystrophie localisée insulinique.** *Société médicale des hôpitaux* 30 mars 1930 (en collaboration avec J. Sigwald).

448. **Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal sous l'influence d'injections répétées d'insuline.** *Société de biologie*, 14 juin 1930 (en collaboration avec Mlles S. Gibert et Yv. Laurent).

449. **De l'intérêt diagnostique et pronostique de la pyélonéphrite colibacillaire.** *Presse thermale et climatique*, 15 juin 1930.

450. **Nodules nécrotiques à Spirochètes.** *Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1930 (en collaboration avec R. Waitz).

451. **Spirochétose nodulaire nécrotique, infection gangréneuse.** *Arch. méd. chir. app. resp.*, t. V, n° 5; 1930 (en collaboration avec R. Waitz).

452. **Coma diabétique insulino-résistant.** *Société médicale des hôpitaux*, 11 juillet 1930 (en collaboration avec Sigwald).

453. **Le syndrome hypochlorémique irréductible des néphrites chroniques.** *Société médicale des hôpitaux*, 11 juillet 1930 (en collaboration avec Sigwald).

454. **Indoxylémie dans les néphrites.** *Société médicale des hôpitaux*, 19 juillet 1930 (en collaboration avec Sigwald).

455. **Le régime de Bouchardat et les graisses chez les diabétiques.** *Presse médicale*, 19 juillet 1930.

456. **Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréaté sous l'influence d'injections répétées d'insuline.** *Société de biologie*, 19 juillet 1930 (en collaboration avec Mlles S. Gibert et Yv. Laurent).

457. **Contribution à l'étude de la cure de Vichy** (en collaboration avec A. Desgrez et L. Lescœur). *Bulletin de l'Académie de médecine*, 29 juillet 1930.

458. **Hypochlorémie et néphrites chroniques.** *Journal médical français*, septembre 1930.

459. **Extraction d'un produit hypertensif à partir d'un ephedra d'origine**

française. *Société de biologie*, 8 novembre 1930 (en collaboration avec P. Gérard).

460. **Un cas de coma insulinique mortel en dehors du diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 21 novembre 1930 (en collaboration avec Sigwald).

461. **Les maladies des reins et leur traitement, Étude de quelques syndromes.** J.-B. Baillière et fils éditeurs, 1930.

462. **Leçons du dimanche, clinique de l'Hôtel-Dieu. Le chlorure de sodium dans les néphrites**, Baillière éditeur, 1930.

1931

463. **Contribution à l'étude de la cure de Vittel** (en collaboration avec A. Desgrez et A. Giberton). *Bulletin de l'Académie de médecine*, 20 janvier 1931.

464. **Les accidents généraux dus à l'insuline. Le coma insulinique**, *Clinique et laboratoire*, 20 janvier 1931.

465. **Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques. Nutrition.** T. I, n° 1, 1931.

466. **Erythromélie de Pick Herxheimer et paraspasme facial bilatéral.** *Société médicale des hôpitaux*, 27 février 1931 (en collaboration avec Sigwald).

467. **Étude biologique et clinique de l'action du radium dans le rhumatisme chronique.** *Académie de médecine*, avril 1931, *Bulletin général et thérapeutique*, mars 1931 (en collaboration avec Monnery).

468. **Les albumines sériques dans le diabète consomptif.** *Paris médical*, 2 mai 1931 (en collaboration avec Mlle Levina).

469. **Les modifications de la glycémie secondaires à l'absorption de glucose chez le chien soumis à des états divers : alimentation normale, alimentation hypersucrée, inanition, injection de phlorizoside.** *Société de biologie*, 20 juin 1931 (en collaboration avec Mlle Yv. Laurent).

470. **Les modifications de l'hyperglycémie provoquée dans les divers territoires vasculaires à la suite d'absorption de glucose chez le chien normal inanitié ou phlorizosidé.** *Société de biologie* 20 juin 1931 (en collaboration avec Mlle Yv. Laurent).

471. **Les albumines sériques dans le diabète consomptif.** *Société de biologie*, 13 juin 1931 (en collaboration avec Mlle Levina).

472. **Les modifications du glycogène hépatique et musculaire à la suite de l'absorption massive de glucose chez le chien en état d'inanition prolongée ou soumis à des injections de phlorizoside.** *Société de biologie*, 27 juin 1931 (en collaboration avec Mlle Gibert).

473. **Les modifications du glycogène hépatique et musculaire à la suite de l'absorption massive de glucose chez le chien normale soumis à des états divers : alimentation mixte normale ou alimentation très riche en sucre.** *Société de biologie*, 27 juin 1931 (en collaboration avec Mlle S. Gibert).

474. **Étude expérimentale des modifications humorales dans l'hypoglycémie insulinique chez le chien.** *Société de biologie*, 4 juillet 1931 (en collaboration avec SIGWALD).
475. **Coma insulinique et grossesse.** *Société médicale des hôpitaux*, 10 juillet 1931 (en collaboration avec SIGWALD et DEROT).
476. **Action de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire chez des chiens normaux et dépancréatés, traités concurremment par des injections de glucose.** *Société de biologie*, 11 juillet 1931 (en collaboration avec MLLES S. GIBERT et YV. LAURENT).
477. **Les effets de fortes doses d'insuline sur la glycémie et le glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal et dépancréaté.** *Société de biologie*, 18 juillet 1931 (en collaboration avec MLLES S. GIBERT et YV. LAURENT).
478. **Livre jubilaire du Pr Roger. Rôle du glycogène hépatique.** *Sous presse.*
479. **Le glycogène du foie et du muscle chez le chien néphrectomisé.** *Académie des sciences*, 10 août 1931 (en collaboration avec MLLES S. GIBERT) et (YV. LAURENT).
480. **Obésité insulinienne.** *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 10 octobre 1931.
481. **Foie et sucre protéidique.** *Société de biologie*, 17 octobre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE YV. LAURENT).
482. **Urée sanguine et chlorémie chez les diabétiques.** *Société médicale des hôpitaux*, 23 octobre 1931 (en collaboration avec SIGWALD et DEROT).
483. **Hypoglycémie dans deux cas d'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne.** *Société médicale des hôpitaux*, 25 octobre 1931 (en collaboration avec DEROT et STERNE).
484. **Variations du sucre protéidique après injection de glucose chez le chien normal.** *Société de biologie*, 24 octobre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE LAURENT).
485. **Insuline huileuse et diabète.** *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1931 (en collaboration avec MLLE LEVINA et M. DEROT).
486. **Essais cliniques de la vagotonine de Santenoise chez les diabétiques.** *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1931 (en collaboration avec M. DEROT).
487. **Le sucre protéidique chez les chiens dépancréatés.** *Société de biologie*, 7 novembre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE LAURENT).
488. **Les effets de l'insuline sur la glycosurie phlorizosidique chez le chien normal.** *Société de biologie*, 7 novembre 1931 (en collaboration avec MLLE YV. LAURENT).
489. **Sucre protéidique chez le chien soumis au jeûne.** *Société de biologie*, 14 novembre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE YV. LAURENT).
490. **Phlorizoside et sucre protéidique.** *Société de biologie*, 28 novembre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE YV. LAURENT).
491. **Le sucre protéidique chez le chien normal après injection de glucose**

et d'insuline. *Société de biologie*, 12 décembre 1931 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE YV. LAURENT).

492. **Les cures thermales dans le diabète sucré.** *Revista de hidrologie medicala si climatologie fisiotérapie si diabetica*, septembre-décembre 1931.

493. **Le traitement du diabète sucré.** *Le compendium médical. Expansion scientifique française*, 1931.

494. **Traitement insulinique du diabète**, J. B. Baillière et fils 1931.

1932

495. **Le sucre protéidique.** *Paris médical*, 13 février 1932 (en collaboration avec H. BIERRY).

496. **Présence dans le foie d'une substance génératrice de sucre : le glucidogène.** *Société de biologie*, 12 mars 1930 (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE MAGNAN).

497. **Formulaire Bouchardat.** 37e *édition entièrement refondue* (en collaboration avec DESGREZ), Alcan édit.

498. **Insuline et glycogène, 3e mémoire. Effets de l'administration prolongée de l'insuline, étude comparée de l'action des grosses et petites doses, action de l'insuline injectée concurremment avec le glucose.** *Annales de physiologie et de physico-chimie biologique*, 1932 (en collaboration avec MLLES GILBERT et YV. LAURENT) (*sous presse*).

499. **De la glycogénèse**, *Bulletin de la société de chimie biologique* (en collaboration avec MLLES GIBERT et YV. LAURENT), 1932.

500. **Régimes chlorurés et déchlorurés dans les néphrites.** Baillière, 1932.

501. **Créatininémie dans les néphrites** (en collaboration avec DEROF). *Société médicale des hôpitaux*, 13 mai 1932.

502. **Créatinémie dans divers états pathologiques** (en collaboration avec DEROF). *Société médicale des hôpitaux*, 13 mai 1932.

503. **Contribution à l'étude de la Cure de Vichy.** *Annales Inst. hydrol. et climat.*, tome VIII, fasc. 1, n° 27, 1932 (en collaboration avec DESGREZ et LESCOEUR).

504. **Contribution à l'étude histochimique de la pathologie du métabolisme du fer chez l'homme** (en collaboration avec DOUBROW). — *XXVIIe Réunion de l'Association des anatomistes*, Nancy, 1922.

505. **Les Hypoglycémies mortelles au cours du traitement par l'insuline.** *Gaz méd. de France*, 1er juin 1932 (en collaboration avec SIGWALD).

TRAVAUX DIDACTIQUES

La physiologie du rein, *in Traité de physiologie normale et pathologique*, de Roger et Binet, *Masson*, 1928.

Traité de thérapeutique (en collaboration avec Carnot et Harvier), 3 vol., *Baillière*, 1926-1928.

Les maladies des reins et leur traitement. Étude de quelques syndromes, *Baillière*, 1930.

Traitement insulinique du diabète, *Baillière*, 1931.

Traitement du diabète sucré, 1 vol. Compendium médical, 1931, *Expansion scientifique française.*

Formulaire de Bouchardat, 37e édition entièrement refondue, par Desgrez et Rathery.

Traité des maladies des reins, 1932, 1 vol. (en collaboration avec Froment) *(sous presse), Baillière.*

TRAVAUX ORIGINAUX

APERÇU GÉNÉRAL DES TRAVAUX

Deux ordres de travaux ont particulièrement sollicité mon activité pendant la période de 1925 à 1932.

Ils n'ont été du reste que la continuation logique des recherches que j'avais effectuées auparavant.

Ce sont d'une part le Diabète et le Métabolisme des glucides. Ce sont d'autre part les Affections rénales et plus particulièrement l'Hypochlorémie.

Je n'ai cessé de m'efforcer, conformément à l'esprit qui avait précédemment guidé mes recherches, de mettre largement à contribution le laboratoire et de tâcher d'approfondir, en usant de l'expérimentation, un certain nombre de données de physiologic pathologique.

Je m'étendrai plus particulièrement sur mes travaux concernant ces deux grands chapitres de la Pathologie.

DIABÈTE ET MÉTABOLISME DES GLUCIDES

I. — DIABÈTE

Je passerai rapidement sur un certain nombre de recherches concernant les *effets de la ponction lombaire* chez les diabétiques, *l'azotémie et la chlorémie des diabétiques*, *les albumines sériques* dans le diabète consomptif et j'insisterai un peu plus sur

un mémoire relatif au *rôle du rein dans le diabète*, question dont je m'étais déjà occupé antérieurement. Je montre dans ce mémoire que le rein intervient pour une certaine part dans le phénomène de la glycosurie diabétique, mais je me refuse à admettre que ce rôle soit prépondérant; la théorie dite des seuils ne saurait donner une explication véritable et scientifique du phénomène. J'aborde l'étude du *diabète rénal* et montre la complexité de ce syndrome. J'ai étudié enfin sous le nom d'*états paradiabétiques* les *hyperglycémies sans glycosurie* des sujets non diabétiques qui ont fait l'objet de la thèse de notre élève Froment, et le *diabète rénal*. Je précise le rôle sur le diabète d'un certain nombre de substances tant au point de vue expérimental que clinique : myrtilline, galégine, antipyrine, santonine, dioxyacétone, nickel et cobalt, synthaline.

II. — INSULINE

J'ai continué mes recherches sur l'insuline tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental.

Au point de vue clinique, j'ai montré le *rôle curateur possible* de l'insuline, décrit longuement l'*insulino-résistance* sous toutes ses formes, et montré que beaucoup de diabètes n'étaient que *partiellement améliorés* par l'insuline. Je suis arrivé ainsi à cette conclusion que le manque d'insuline était loin d'expliquer toutes les variétés de diabète et qu'à côté de diabète dû à une *sécrétion insuffisante d'insuline*, il en était d'autres où on devait faire intervenir *un ou plusieurs autres facteurs* dont l'absence expliquait le manque d'activité d'une insuline sécrétée en quantité suffisante. Je me suis longuement étendu sur les *accidents dus à l'insuline* et notamment sur l'*hypoglycémie et le coma insulinique* qui ont fait l'objet de la thèse de notre élève Sigwald.

J'ai décrit deux incidents du traitement insulinique, l'*obésité insulinique* et la *lipodystrophie localisée insulinique*.

L'*étude expérimentale* de l'insuline a fait l'objet de notre part de recherches patientes et nombreuses. J'ai étudié avec Desgrez et Bierry les tests d'activité de l'insuline et critiqué le mode de

titrage par *unités* lapin; j'ai montré le rôle des phosphates inorganiques. J'ai fait avec Kourilsky une longue étude critique de la *glycémine* de Loewi, recherché l'absorption du sucre par les hématies normales et diabétiques et le rôle de l'insuline dans cette absorption; je conclus de ces expériences assez décevantes que la glycémine de Lœwi, antagoniste de l'insuline n'existe pas.

Mon effort principal s'est surtout porté sur les rapports de l'*insuline avec la glycogénèse*. Pendant près de cinq ans avec les collaborations de Kourilsky, de Mlle Yvonne Laurent et de Mlle S. Gibert, j'ai multiplié les recherches expérimentales et j'ai exposé mes résultats dans trois importants mémoires publiés dans les *Annales de Physiologie et de Physico-Chimie*. J'ai pu ainsi, en utilisant des techniques expérimentales très précises, en m'assurant de l'état du foie et du muscle de mes animaux, avant chaque expérience, arriver à des résultats concordants. J'ai comparé non seulement l'état du *glycogène* hépatique et musculaire avant et après l'injection d'insuline mais encore l'état des *glycémies dans divers territoires* vasculaires et notamment dans le système artériel, la veine porte et la veine sus-hépatique.

J'ai successsivement expérimenté chez le chien nourri normalement, le chien longuement inanitié, le chien dépancréaté, le chien phlorizosidé et le chien hypernourri de sucre. Je suis arrivé ainsi à cette constatation que l'insuline déterminait toujours un phénomène constant : l'*hypoglycémie*, mais que, par contre, son *action sur le glycogène hépatique et musculaire était variable d'un animal à l'autre* et qu'elle se jugeait le plus souvent par une *baisse nette du glycogène hépatique*.

L'étude comparée des glycémies des *divers territoires et de l'état du glycogène du foie* à la suite de l'injection d'insuline venait ainsi me confirmer dans cette assurance que l'action de l'insuline ne pouvait pas s'expliquer par un phénomène de glycogénolyse.

Le mécanisme d'action de l'insuline ne saurait donc dépendre d'une simple intervention de l'hormone sur le glycogène.

J'ai été amené au cours de ces travaux à étudier au point de vue expérimental le phénomène de l'*hyperglycémie insulinique*.

III. — DE LA GLYCOGÉNÈSE

Mes recherches concernant l'action de l'insuline m'avaient conduit à m'occuper du phénomène de la glycogénèse. J'ai poursuivi cette étude en dehors même de toute intervention insulinique et je suis arrivé à des constatations qui vont tout à fait à l'encontre des notions classiques. *Un foie privé de glycogène continue à fabriquer du sucre et à recharger en sucre la veine sus-hépatique.* J'ai multiplié les expériences, opéré chez le chien normalement nourri, ou dépancréaté, ou inanitié ou phlorizosidé et j'ai toujours obtenu des résultats concordants. Le glycogène *ne paraît donc pas représenter l'étape indispensable pour la sécrétion du sucre par le foie*; il est certain que son rôle dans le métabolisme des glucides est loin d'être prépondérant. D'autres substances interviennent, encore inconnues, qui peuvent participer d'une façon plus active à la sécrétion du sucre par le foie.

Je me suis dès lors demandé si le glycogène n'avait pas un rôle tout différent de celui qu'on lui avait donné jusqu'ici. Je quitte là le domaine des faits pour entrer dans celui des hypothèses.

IV. — SUCRE PROTÉIDIQUE

J'ai repris avec Bierry, Mlle Levina et Mlle Laurent l'étude systématique du sucre protéidique. Nous avons montré la réalité de son existence qui avait été contestée. Nous avons pu isoler dans ce sucre protéidique un certain nombre de corps ; mannose d, galactose d, glucosamine. Nous avons précisé la technique de recherches, montré que le foie pouvait à la fois former et détruire le sucre protéidique. Nous avons pu enfin isoler dans le foie, un polyholoside que nous avons dénommé *glucidogène* et qui donne naissance après hydrolyse acide à l'autoclave à plusieurs oses réducteurs et en particulier à du galactose.

V. — FOLLICULINE

J'ai cherché enfin à aborder le rôle de l'hormone ovarienne et plus particulièrement de la folliculine dans le métabolisme gluci-

dique en m'appuyant à la fois sur des recherches expérimentales et cliniques.

LE REIN

Mes recherches ont porté surtout sur l'étude de deux grands syndromes : l'*Hypochlorémie* et l'*Acidose rénale.*

J'ai publié le premier cas d'*hypochlorémie avec azotémie au cours d'une néphrite*, guéri par le régime déchloruré. J'ai dans de nombreux mémoires et dans de nombreuses notes, tenté de montrer l'importance de ce syndrome; j'ai longuement insisté sur les difficultés du diagnostic, l'importance réciproque du dosage du Cl plasmatique et globulaire; on trouvera exposé tous ces travaux dans la thèse de mon élève Rudolf.

L'*Acidose rénale* a fait également l'objet de notre part d'un certain nombre de recherches, je me suis efforcé de préciser la valeur de ce trouble humoral dans les néphrites.

Je citerai mes travaux sur la réaction *xanthoprotéique*, l'*indoxylémie*, la *créatininémie*, le *diabète insipide*, les *diurétiques mercuriels*, etc.

TRAVAUX DIVERS

En dehors de ces deux grands ordres de recherches, j'ai publié des notes et mémoires sur des questions diverses. J'en citerai quelques-unes. J'ai été un des premiers en France à montrer l'*action du foie de veau dans les anémies*, j'ai étudié avec Waitz le rôle des spirochètes *dans la gangrène pulmonaire* et pu apporter la preuve de leur action exclusive dans un cas de *spirochétose nodulaire nécrotique*, nous confirmions ainsi les idées de Bezançon et de ses élèves. Avec Julien Marie nous avons rapporté un cas de *rupture du cœur* et une observation de *nanisme ostéogénique.* Avec Mollaret nous avons publié une étude sur la *myopathie myotonique*, avec Sigwald un travail sur l'*érythromélie* et le *paraspasme facial.* Avec Monnery nous avons montré l'action du *radon* sur le métabolisme urique. Enfin au point de vue hydrominéral, j'ai étudié

en collaboration avec Desgrez, Lescœur, Giberton l'action des eaux bicarbonatées calciques et sodiques et des eaux sulfatées calciques.

Je donnerai une mention particulière pour terminer à certains de mes travaux d'ordre didactique : la *physiologie du rein*, le *Formulaire de Bouchardat*, le *Traité de thérapeutique* publié avec la collaboration de Carnot et d'Harvier et le *Traitement du diabète sucré*.

DIABÈTE ET MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Nous diviserons nos travaux en deux parties; l'une concerne l'étude du *diabète chez l'homme*, l'autre a trait à nos recherches d'ordre expérimental chez l'animal sur le *diabète* et le *métabolisme des glucides.*

I. — DIABÈTE HUMAIN

I. — TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Les effets de la ponction lombaire chez les diabétiques (337).

Nous n'avons retrouvé chez aucun de nos malades les modifications considérables signalées dans les observations publiées antérieurement par différents auteurs. En particulier, nous n'avons pas noté (sauf chez un malade présentant une hypertension céphalo-rachidienne marquée), les chutes de la diurèse qui avaient permis à MM. Lhermitte et Fumet de rapprocher la polyurie du diabète sucré de celle du diabète insipide et de les différencier nettement au point de vue pathogénique de la polyurie rénale non influencée par la ponction lombaire.

Nos diabétiques se sont comportés comme des sujets normaux quant à leur diurèse.

Les glycosuriques légers avec glycémie peu augmentée ne nous ont paru nullement influencés par la ponction lombaire ni au point de vue de leur glycosurie, ni au point de vue de leur glycémie.

Enfin les malades à forte glycosurie et hyperglycémie très élevée seuls ont semblé réagir à la ponction lombaire, au point de vue de leur glycémie. Leur glycosurie a été peu modifiée.

Leur glycémie, par contre, a subi une chute pendant quelques heures. Elle s'est abaissée de 0 gr. 40 environ par litre dans la plupart des observations. Dans l'une d'elles, la chute même atteignit 1 gramme, mais fut suivie de réascension dépassant le chiffre initial trois jours après. Par contre, dans une autre l'action fut presque nulle.

Comment interpréter ces résultats?

Volume des urines et glycosurie. — Tout d'abord, comment expliquer la différence entre les résultats de nos expériences et ceux des auteurs précédents?

Nous ne mettons nullement en doute les résultats de MM. Lhermite et Fumet. Ces auteurs semblent s'être mis, comme nous, à l'abri des principales causes d'erreur. Ils concluent qu'en ce qui concerne la glycosurie, ils n'ont point constaté d'exemple dans lequel la ponction demeure sans action. Nous ne saurions simplement souscrire à un tel absolutisme.

Pour nous, et nos observations le démontrent, les *résultats sont loin d'être constants*. Un fait important subsiste, c'est que les effets de la ponction lombaire sur la polyurie et la glycosurie sont *inconstants* et, quand ils existent, restent *fugaces*.

Peut-être peut-on faire entrer en ligne de compte, pour expliquer la différence des résultats obtenus, la déperdition continue de liquide par l'orifice de ponction, cause d'erreur que nous nous sommes efforcés d'éviter en imposant à nos malades une position spéciale modifiant la courbure vertébrale.

Il est possible aussi que certaines observations de MM. Lhermitte et Fumet concernaient des malades ayant une hypertension céphalo-rachidienne marquée. Nous avons vu que le seul de nos sujets dont le liquide était hypertendu avait présenté une modification de sa diurèse. Mais, dans l'ensemble, il nous paraît difficile d'invoquer une action spéciale de la ponction lombaire pour expliquer des manifestations si inconstantes et si fugaces.

Glycémie. — Nous avons, par contre, trouvé dans nos expériences chez certains sujets une chute temporaire et nette de l'hyperglycémie atteignant et même dépassant 0 gr. 50.

Cette chute se produisait seulement chez la plupart des hyper-

glycémiques notables et faisait défaut chez les sujets dont la glycémie était peu augmentée.

Il est difficile de donner une interprétation de ces faits. Il paraît bien certain qu'il peut exister une véritable dissociation entre la glycosurie et l'hyperglycémie chez certains sujets, et ce fait intéressant est bien mis en évidence dans les constatations précédentes; la ponction lombaire venant *brusquement provoquer cette dissociation.* Il s'agit là de sujets dont le mécanisme glyco-régulateur est tout particulièrement sensible. Ils sont essentiellement instables et les moindres influences peuvent modifier leur équilibre hydrocarboné, entraînant des modifications de la glycosurie ou de la glycémie. On sait la répercussion de toute émotion, de toute infection locale ou générale, même légère, d'une simple fatigue sur l'état de la nutrition d'un diabétique. Sa diurèse, sa glycosurie peuvent se modifier brusquement, parfois même un coma diabétique peut être déclenché par une cause qui paraît hors de proportion avec l'effet produit : une simple émotion dans certains cas.

Or la ponction lombaire, traumatisme méningé léger, est susceptible de produire parfois une réaction générale plus ou moins accentuée avec quelquefois un certain degré de réaction locale méningée.

Il est possible que par un phénomène analogue, elle puisse entraîner une modification de l'équilibre hydrocarboné d'un sujet particulièrement sensible, sans qu'il soit utile de faire intervenir, pour l'expliquer, une action directe d'un centre régulateur.

Il resterait à expliquer cette dissociation très curieuse entre l'état de la glycémie et celui de la glycosurie.

Nous ne nions nullement le rôle du système nerveux dans le métabolisme général des diabétiques, et particulièrement dans leur mécanisme hydrocarboné, mais il ne nous semble pas que les modifications entraînées par la ponction lombaire puissent venir constituer une preuve nouvelle de cette action.

Urée sanguine et chlorémie chez les diabétiques (482).

Chez les diabétiques simples ou consomptifs l'augmentation de l'urée sanguine n'est pas très fréquente, en dehors des cas d'association de néphrite chronique nette et de diabète.

La chlorémie plasmatique est souvent au-dessous de la normale tandis que la chlorémie globulaire est plutôt au-dessus. Ce double phénomène ne paraît avoir en lui-même aucune signification pronostique; il se produit aussi bien dans le diabète simple que dans le diabète consomptif; le coma même mortel ne s'accompagne pas nécessairement de modifications du chlore plasmatique qui peut être normal ou légèrement au-dessous, le chlore globulaire restant même dans ces cas un peu élevé.

Il n'y a aucun rapport constant entre l'élévation de l'urée et l'état du chlore plasmatique ou globulaire.

L'*insuline* a une action très variable suivant les malades :

Pour *l'azotémie* : augmentation, 4 fois; diminution, 2 fois; rien, 1 fois.

Pour la *réserve alcaline* : augmentation nette chez les 7 malades.

Pour *Cl. plasmatique* : abaissement, 6 fois; augmentation, 1 fois.

Pour le *Cl. globulaire* : augmentation, 4 fois; abaissement, 3 fois.

L'insuline ne paraît donc pas avoir une action uniforme sur la chlorémie plasmatique et globulaire.

Les albumines sériques dans le diabète consomptif (471).

I. **Étude dans le diabète consomptif non traité par l'insuline.** — La sérine est ordinairement abaissée et peut descendre à 43 et même à 35.

Cet abaissement de la sérine correspond ordinairement à des formes graves (glycosurie 60 gr., acétone et acide diacétique 2,07 gr., acide β-oxybutyrique 5,91 gr.).

La globuline est ordinairement augmentée et peut s'élever à

38 et 46; il s'agit également là de formes sérieuses (glycosurie 111 gr., acétone et acide diacétique 1,44 gr., acide β-oxybutyrique 5,58 gr.).

Le rapport sérine/globuline est ordinairement abaissé et peut même descendre au-dessous de 1. La globuline peut représenter ainsi jusqu'à 40 et 46 p. 100 des albumines globales.

II. **Étude dans le diabète consomptif traité par l'insuline.** — Nous avons cherché si le traitement insulinothérapique poursuivi pendant quelque temps (un mois environ) modifiait l'état des albumines sériques.

Albumines globales. — Il abaisse en général le taux des albumines globales en même temps qu'il élève la réserve alcaline, abaisse la glycémie, diminue l'excrétion du glucose et celle des corps acétoniques. Mais le phénomène n'est pas constant; il semble bien cependant que, lorsque l'insuline a peu d'action sur la réserve alcaline, la glycémie, la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques, elle n'agit pas non plus sur l'état des albumines sériques.

Étude qualitative. — Le taux de la sérine paraît peu modifié.

Par contre le taux de la globuline s'abaisse en général lorsque l'effet de l'insuline est favorable, en sorte que le quotient sérine-globuline se relève.

Ces diverses modifications des albumines sériques sont intéressantes à constater. Elles sont indépendantes d'une lésion rénale car nous avons exclu de nos tableaux les malades pouvant présenter une altération rénale grave. Nous n'avons pas non plus rapporté ici les variations dans le diabète simple et celles dans le coma diabétique : elles feront l'objet de notes ultérieures.

Acidose et collapsus cardiaque diabétique (379).

Nous rapportons l'histoire d'un diabétique qui sous l'influence d'une intoxication éthylique, d'un surmenage physique ou d'excès alimentaire a présenté une défaillance cardiaque avec chute de la tension artérielle, arythmie, blocage du rein qui ont réduit l'excrétion de l'urine, du sucre urinaire et des corps acétoniques,

tandis que dans le sang le sucre se relevait et que la réserve alcaline était profondément abaissée (11,7).

Sous l'influence de la digitale les accidents disparurent. Nous insistons à ce propos sur l'importance des toni-cardiaques dans le traitement du coma diabétique.

Les acidoses réductibles dans le diabète simple (343).

Sous l'influence de causes diverses, le coefficient d'assimilation hydrocarbonée s'abaisse et l'acidose peut apparaître. Les causes principales sont : les erreurs de diététique, l'infection, l'intervention chirurgicale, le trauma.

Ces acidoses transitoires sont justiciables d'une cure insulinique *transitoire*, contrairement aux acidoses permanentes du diabète consomptif qui exigent un traitement *continu* par l'insuline.

Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques (465).

Dans ce mémoire nous étudions le rôle du rein dans le diabète.

Nous exposons tout d'abord *les faits* :

1° *Il y a chez les diabétiques indépendance entre l'état de la glycosurie et de la glycémie.*

Il existe des diabétiques qui présentent une hyperglycémie nette sans avoir de glycosurie; nous avons étudié longuement ce phénomène avec Froment.

Chez les diabétiques on peut constater l'absence de parallélisme entre le taux de l'hyperglycémie et celui de la glycosurie.

Nous rappelons à ce propos nos recherches anciennes avec Gruat concernant l'état du seuil chez les diabétiques, nous arrivons ainsi aux conclusions suivantes :

1° *L'étude de la seule glycémie* n'a pas chez le diabétique *d'importance pronostique.* Si, en général, une glycémie élevée se retrouve dans les diabètes graves, il n'en est pas toujours ainsi et *certains diabétiques simples peuvent avoir des glycémies plus élevées que certains diabétiques consomptifs* ;

2° L'*étude simultanée de la glycémie et de la glycosurie* fournit des renseignements plus intéressants; elle doit être effectuée chez un même malade dans des conditions d'observation et de régime différentes;

3° *La seule élévation du seuil n'a pas en elle-même une valeur pronostique absolue*; un seuil élevé n'est pas nécessairement corrélatif d'un diabète rebelle au traitement diabétique, la réciproque est également vraie;

4° La *mobilité du seuil* est plus importante au point de vue pronostique et thérapeutique que sa seule élévation. Un seuil élevé, mais très mobile, correspond à un diabète facilement influençable par la diététique. Un seuil élevé et très peu mobile est de pronostic grave; un seuil moyennement élevé, mais peu mobile, est de pronostic réservé;

5° Les rapports *entre l'élévation du seuil et le degré de la glycosurie ont également une valeur pronostique et thérapeutique.*

Lorsque le seuil et la glycosurie varient dans le même sens, une seule chose importe : c'est le *degré de fixité du seuil.*

Si le seuil et la glycosurie ne varient pas parallèlement il faut distinguer deux cas :

a) Le seuil est élevé et la glycosurie est nulle ou très faible. Le pronostic est habituellement défavorable;

b) Le seuil reste bas et la glycosurie est élevée, le pronostic est moins défavorable pourvu que le seuil jouisse d'une certaine mobilité.

Telles sont les conclusions pratiques qu'on peut tirer de l'étude comparative de la glycémie et de la glycosurie. Nous estimons téméraire de vouloir s'engager plus avant.

Nous abordons ensuite la *critique des théories* concernant le rôle et l'importance du rein dans le diabète. Nous divisons ces théories en deux groupes :

Le premier fait jouer au rein un *rôle prépondérant* dans l'action symptomatique et évolutive de l'état diabétique. Cette théorie a été surtout défendue par Chabanier qui est conduit à édifier une théorie du diabète fondée sur celle des seuils ; hypothèse du reste qui n'est plus admise par son auteur lui-même Ambard. Chaba-

nier admet à côté de l'élément rénal un trouble basal, mais il réduit tellement l'importance de ce dernier qu'il apparaît comme d'importance minime.

Le deuxième groupe de théories, sans nier l'existence d'un élément rénal dans le diabète, ne *lui fait jouer qu'un rôle accessoire.* Nous nous rangeons à cette opinion et nous en exposons les raisons.

II. — TRAVAUX CONCERNANT LA THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DU DIABÈTE

Régime des diabétiques (369, 384, 493).

Nous exposons la cure de régime dans les deux formes de diabète : le diabète simple et le diabète consomptif. Nous donnons à ce sujet des indications minutieuses et très détaillées concernant les aliments et leur teneur en glucides.

Le Régime de Bouchardat et les graisses chez les diabétiques (455).

Nous rappelons l'importance que Bouchardat donnait aux graisses dans le régime des diabétiques et insistons sur ce fait que contrairement à ce que certains prétendent encore, le régime de Bouchardat ne consistait pas en un régime hypercarné.

Diabète et chirurgie (349).

L'existence du diabète chez un malade intéresse le chirurgien à un double point de vue :

1° Le traitement du diabète peut influencer favorablement l'évolution d'une affection chirurgicale ;

2° L'existence du diabète chez un sujet qui doit subir une intervention chirurgicale doit inciter à l'observation de précautions particulières : — préparation du malade, emploi de l'insuline, choix de l'anesthésique et des antiseptiques, etc.

Action de l'antipyrine chez les diabétiques (341).

L'antipyrine est trop souvent employée chez les diabétiques sans aucun discernement. Nous avons cherché à élucider son action.

Elle agit simultanément sur la glycémie et la glycosurie qu'elle abaisse, mais cette action est en grande partie transitoire.

L'action sur la glycémie paraît la plus nette des deux : elle est accompagnée d'une augmentation modérée du sucre protéidique.

Il ne semble pas qu'on puisse expliquer la diminution de la glycosurie ni par un blocage des reins ni par une exagération de la glycolyse.

En tout cas, l'avantage qu'on peut retirer en thérapeutique de l'emploi de l'antipyrine comme antiglycosurique ne peut être mis en parallèle avec les inconvénients que l'on peut en craindre notamment en ce qui concerne la fonction rénale.

La dioxyacétone dans le traitement du diabète (406).

La dioxyacétone, contrairement aux travaux des auteurs allemands et notamment de ceux de von Noorden, d'Isaac, Grossman et Pallak, contrairement aux conclusions de Rabinovitch et Mason, ne peut être considérée comme médication active dans le diabète. Elle ne saurait à aucun degré remplacer l'insuline.

Si chez certains sujets elle paraît mieux assimilée que le glucose, chez la plupart de nos malades elle a déterminé une élévation de la glycémie et de la glycosurie supérieure à celle qu'engendre le glucose. Or, nous savons qu'à dose égale la dioxyacétone est moins bien absorbée que le glucose, ce qui permettrait de dire qu'elle est en général très inférieure au glucose en ce qui concerne son assimilation.

L'élévation du Q. R. n'est pas, en général, plus marquée chez les diabétiques qu'avec le glucose et le Q. R. n'est qu'à peine modifié à la suite de son ingestion. Son influence sur l'excrétion des corps acétoniques est le plus souvent très inférieure à celle du glucose.

On peut donc dire que la dioxyacétone se comporte comme les autres sucres en général, c'est-à-dire que son assimilation est différente suivant les diabétiques ; mais, d'une façon générale, elle est plutôt moins bien assimilée que le glucose.

Nickel et Cobalt (356).

Les travaux de Gabriel Bertrand et de Machebœuf ont montré le rôle du nickel et du cobalt dans la sécrétion pancréatique. Nous avons étudié l'action de ces corps sur la glycémie et la glycosurie des diabétiques.

Myrtille et diabète (405).

L'action de la décoction des feuilles de myrtille dans le diabète a fait l'objet, surtout en Allemagne, d'un certain nombre de travaux (Mark et Wagner — Eppinger, Mark et Wagner) ; Allen en Amérique a obtenu également à la suite de son emploi de bons résultats.

Nous avons étudié l'action d'une myrtilline que nous avons obtenue de la façon suivante : — les feuilles fraîches de myrtille sont desséchées, puis extraites par de l'alcool à 50 p. 100 à la température de 70°. On précipite ensuite les protéines et après filtration on précipite la myrtilline par addition d'une solution saline. La myrtilline est ensuite purifiée par redissolutions et précipitations successives.

Dans les conditions de recherche où nous nous sommes placés, après l'ingestion de 1 gramme de myrtilline pendant quelques jours seulement, la myrtilline s'est montrée indubitablement *active* chez un certain nombre de nos diabétiques.

Cette activité s'est manifestée par la disparition ou la baisse notable du sucre urinaire coïncidant ou non avec la baisse de la glycémie. L'un de nos malades devenait aglycosurique avec baisse nette de la glycémie, l'autre conservait un même taux de glycémie 1,84, quoique sa glycosurie ait disparu.

Chez d'autres malades, l'effet fut nul bien qu'on ait augmenté la quantité de myrtilline.

Dans aucun cas, nous n'avons noté d'effet net sur l'élimination des corps acétoniques.

Il nous paraît donc que la myrtilline jouit d'une activité non douteuse, mais son action est loin d'être *constante*. Cependant, nous devons faire remarquer que la durée d'expérimentation avec la myrtilline fut trop courte et il est possible qu'en continuant plus longtemps la médication, nous ayons obtenu des résultats plus nets. D'autres recherches seraient à effectuer à ce sujet; nous n'avons pu les faire n'ayant pas en notre possession une quantité suffisante du produit.

Nous noterons cependant que chez un sujet où l'effet avait été nul, nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats en doublant la dose et en augmentant la durée de l'expérience (seize jours).

Nos sujets avaient été mis, d'après les recommandations d'Allen, au régime sans viande; nous avons dans un cas comparé les effets obtenus, avec ou sans viande, celle-ci paraît en effet diminuer les effets de la myrtilline.

Nous ne saurions être plus affirmatifs.

Dans un seul cas, et avec la dose faible de 1 gramme, nous avons observé des accidents d'intolérance (diarrhée).

Les feuilles de myrtille semblent bien renfermer un principe actif qui pourrait être de quelque utilité pour les diabétiques; des recherches plus nombreuses et d'une durée plus longue sont nécessaires pour porter une conclusion ferme.

La galégine dans le diabète (404).

G. Tanret isola en 1914 des graines et des fleurs de *Galega officinalis* un alcaloïde nouveau, la galégine. Dès 1914 il montra qu'il s'agissait là d'un dérivé de la guanidine.

G. Tanret et Simonnet chez l'animal en juin 1927 obtinrent par l'emploi de ce corps un abaissement de la glycémie sanguine et ils concluaient que « la galégine offre le premier exemple d'un alcaloïde végétal, cristallisé, de constitution connue qui, par voie sous-cutanée ou par voie buccale, puisse amener la rupture d'équilibre du sucre sanguin et provoquer l'hypoglycémie. Son

maniement chez l'animal (et en particulier chez le chien) est rendu assez délicat par la faible marge qui existe entre la dose hypoglycémiante et la dose mortelle ».

A. Muller et Helmuth Reinwein publient des résultats concordants.

En nous basant sur l'ensemble de nos recherches chez l'homme diabétique, nous pouvons émettre les conclusions suivantes.

La galégine constitue donc une substance qui, d'une façon générale, est active dans le diabète.

Nos recherches apportent une confirmation à celles de Tanret et Simonnet et de Muller et Reinwein.

Elle peut déterminer une chute de la glycémie et de la glycosurie, ces deux phénomènes ne sont pas nécessairement liés l'un à l'autre. Ses effets ne sont cependant pas constants chez les diabétiques.

Contrairement aux auteurs allemands, nous ne pensons pas cependant que le sulfate de galégine puisse entrer sous cette forme dans le traitement du diabète. Même aux doses relativement faibles de 2 milligrammes par kilogramme, c'est une drogue difficile à manier, et dont l'usage ne peut se généraliser. Ses effets semblent souvent peu durables et surtout une deuxième cure faite à quelques jours d'intervalle ne produit pas les mêmes effets et, parfois même, détermine une aggravation passagère. Tanret et Simonnet avaient déjà constaté le fait chez l'animal et nous nous associons pleinement à leurs conclusions.

Il n'en reste pas moins que la galégine constitue une substance fort intéressante; elle peut être prise par la bouche et son action sur le diabète paraît non douteuse. Il est à désirer que les travaux se multiplient concernant l'étude des diverses substances hypoglycémiantes.

Pas plus que la synthaline, la galégine ne saurait remplacer l'insuline. Comme pour la synthaline, il s'agit là surtout de travaux qui doivent rester dans le domaine scientifique, mais c'est à force de chercher et d'expérimenter qu'on arrivera peut-être à trouver une drogue qui pourra être donnée chez les diabétiques et dont l'efficacité pourra être égale et peut-être même supérieure à celle de l'insuline. C'est à ce point de vue que la découverte de la galé-

gine par Tanret et les recherches de Tanret et de Simonnet, de Muller et de Reinwein conservent tout leur intérêt.

Glukhorment et diabète (383).

Ce corps a été proposé par Noorden pour être utilisé dans le traitement du diabète; il s'appuyait sur les recherches de Meissner. En réalité Langecker, puis Dale et Dudley arrivent à cette conclusion qu'il n'y a pas de différences essentielles entre la synthaline et le glukhorment. Nos recherches aboutissent au point de vue clinique au même résultat.

Décaméthylène diguanidine (Synthaline) (380, 390, 391).

Chez les diabétiques humains nous avons cherché à nous rendre compte de l'utilité de l'emploi de ce corps. Dans le diabète simple, on n'obtient pas avec lui une élévation constante du coefficient d'assimilation. Dans le diabète consomptif il amène une chute de la glycémie et de la glycosurie; on peut l'associer avec l'insuline. Parfois employé seul il donne des résultats supérieurs à l'insuline mais le fait est exceptionnel. Dans la grande majorité des cas, il ne peut remplacer l'insuline dont il n'a pas l'activité. La synthaline constitue surtout au point de vue théorique un essai très intéressant. La grosse objection que l'on peut faire à son emploi, c'est que ce corps paraît doué d'une certaine toxicité qui a fait rejeter son emploi chez les diabétiques par beaucoup d'auteurs. On obtient souvent à la suite de sa prescription un amaigrissement marqué.

Nous avons étudié les effets de la synthaline au point de vue expérimental chez l'animal.

A. *Chez le chien normal :*

1° La syntaline a des effets très variables, tantôt hypoglycémiants, tantôt hyperglycémiants, suivant les animaux en expérience.

2° L'hypoglycémie peut être précoce (1 heure ou 5 heures) ou très tardive (24 heures).

3° La « réaction hyperglycémique paradoxale » constatée chez le Lapin existe également chez le Chien. Son déclenchement est le plus souvent assez rapide (1/2 heure-3 heures) quelquefois tardif (24 heures) après une phase de baisse glycémique initiale.

4° La synthaline a une action très variable sur l'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose : soit qu'elle la réduise, soit qu'elle l'exagère dans sa durée ou son intensité; quelquefois son action est nulle.

5° Ces différences d'action ne dépendent pas exclusivement de la dose de synthaline ingérée. Les variations individuelles sont considérables, chez le Chien comme chez le Lapin.

6° On constate souvent à la suite de son emploi un amaigrissement marqué chez le Chien dépancréaté.

Contrairement à l'insuline, la synthaline ne saurait donc être considérée chez le Chien comme un agent constant d'hypoglycémie.

B. *Chez le chien dépancréaté :*

A doses modérées, mais nettement supérieures aux doses thérapeutiques habituellement utilisées chez l'homme, la synthaline détermine une réaction immédiate d'*hyperglycémie* et exagère la glycosurie. Elle n'entrave en rien la poussée intense et prolongée d'hyperglycémie qu'entraîne chez ces animaux l'ingestion de glucose. Des différences individuelles peuvent néanmoins exister, comme chez le Chien normal, mais même lors qu'il survient (un cas sur 8) une baisse glycémique immédiate, elle est suivie d'une élévation tardive, intense et prolongée de la glycémie et de la glycosurie.

Nous avons étudié enfin les *modifications histologiques* dues à l'action de la synthaline.

Chez l'animal préalablement dépancréaté, on n'obtient pas comme avec l'insuline, la disparition des modifications hépatiques secondaires à la dépancréatisation.

Chez l'animal normal, le foie présente une diminution nette du glycogène et une surcharge de cellules de Kuppfer en mottes de pigment ocre donnant la réaction du bleu de Prusse.

III. — TRAVAUX CONCERNANT L'EMPLOI DE L'INSULINE DANS LE DIABÈTE HUMAIN

Nos recherches ont porté principalement sur les points suivants :

1° le traitement général du diabète par l'insuline et ses résultats ;

2° le rôle curateur de l'insuline ;

3° l'insulino-résistance ;

4° les accidents dus à l'insuline et l'hyperinsulinisme ; l'obésité insulinienne, la lipodystrophie localisée insulinienne ;

5° l'association de l'insuline à la folliculine et les rapports des sécrétions ovariennes et insuliniennes ;

6° l'insuline huileuse ;

7° la vagotonine de Santenoise.

1° TRAITEMENT GÉNÉRAL DU DIABÈTE PAR L'INSULINE ET SES RÉSULTATS (349, 351, 353, 368, 384, 493, 494.)

Dans un certain nombre de travaux nous publions le résultat de nos recherches personnelles touchant le traitement du diabète par l'insuline. Nous exposons la technique et les indications de la cure insulinienne ; nous montrons l'importance qu'il y a à atteindre la dose *optima* et à la combiner à un régime approprié.

Nous rapportons ensuite les *résultats de la cure insulinienne* dans le *traitement de fond* du diabète.

Nous abordons l'étude thérapeutique du traitement du coma diabétique par l'insuline : il faut *agir vite*, *frapper fort* et *prescrire bien*.

Enfin nous exposons le mode d'emploi de l'insuline dans les complications du diabète.

2° RÔLE CURATEUR DE L'INSULINE (358, 363, 368, 493, 494).

L'insuline peut-elle guérir le diabète? — Dès 1917 nous tentions de répondre à cette question, les faits observés depuis cette époque sont venus confirmer notre opinion première. L'*insuline est loin de guérir tous les diabétiques* . elle agit le plus souvent en donnant à l'organisme à titre temporaire une *hormone déficiente*. Mais il

est un certain nombre de cas où on peut parler de *véritables améliorations*, parfois même de *guérisons* avec disparition totale et durable de la glycosurie et retour de la glycémie à son chiffre normal. Pour être rares, ces cas n'en existent pas moins et ne sauraient être mis en doute.

3° INSULINO-RÉSISTANCE (368, 418, 421, 452, 493, 494).

Nous distinguons les *fausses insulino-résistances* des *insulino-résistances vraies.*

Dans les *insulino-résistances vraies*, on peut décrire des *insulino-résistances complètes* qui sont très rares et les *insulino-résistances partielles ou relatives* qui sont par contre très fréquentes.

Nous retiendrons sous le nom d'*insulino-résistance relative* celle qui se manifeste par une aggravation relative et continue du diabète malgré le traitement insulinique ou encore par l'impossibilité d'un retour à un métabolisme normal malgré l'insuline.

Elle peut se manifester de façons diverses :

a) la dose d'insuline reste identique de même que le régime, la glycémie, la glycosurie, l'excrétion des corps acétoniques ne cessent d'augmenter;

b) la dose d'insuline doit s'élever progressivement pour obtenir un effet identique à celui du début, le régime restant identique;

c) on augmente la dose d'insuline, l'affection ne cesse de s'aggraver;

d) la dose d'insuline ne peut être augmentée par suite des phénomènes d'intolérance souvent sérieux;

e) on ne peut même en augmentant les doses, même en les fractionnant, obtenir la disparition complète des troubles humoraux et des anomalies urinaires.

Conclusions. — Comment doit-on interpréter ces faits? Doivent-ils conduire à des indications thérapeutiques particulières?

La fréquence de l'insulino-résistance chez nos malades, par rapport aux autres statistiques, particulièrement par rapport aux statistiques étrangères, s'explique en grande partie par ce fait que nous n'avons étudié ici que les *seuls diabètes consomptifs*. A

l'étranger, on utilise souvent l'insuline dans le diabète simple, on obtient ainsi aisément la disparition du sucre et des corps acétoniques; mais avec le seul régime *on obtient, à moins de frais, le même effet*. Or le traitement insulinique est extrêmement coûteux et la question pécuniaire entre en ligne de compte, au moins pour les Français à l'heure actuelle. Il ne semble pas du reste qu'on obtienne mieux dans ces cas avec l'insuline qu'avec le simple régime.

Dans les *diabètes consomptifs*, il faut reconnaître que l'insulino-résistance sous sa forme atténuée est *extrêmement fréquente*. Il est très rare qu'avec l'insuline, nous obtenions la disparition complète de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de l'excrétion des corps acétoniques. On l'obtient parfois mais *non toujours*, il s'agit là d'un fait très important qu'on ne saurait passer sous silence.

En faut-il déduire que le traitement insulinique est inutile et qu'il n'y a qu'à le supprimer?

Ce serait une erreur très grave. Le traitement insulinique est *indispensable en cas de diabète consomptif*; grâce à lui on obtient une véritable résurrection du patient qui, tant qu'il fait son traitement, paraît jouir de tous les attributs de la santé, mais il reste hyperglycémique, glycosurique et acétonurique dans la majorité des cas. On obtient donc avec l'insuline un résultat remarquable; mais, bien souvent, le retour à la normale ne se fait pas, même en continuant ou en augmentant les doses.

Il faut donc utiliser l'insuline chez le diabétique consomptif, et l'utiliser à doses suffisantes.

Malgré cela, chez beaucoup de diabétiques, ou bien l'effet est *partiel*, ou bien l'évolution de la maladie, tout en étant ralentie, n'est pas *entravée*.

Ces phénomènes d'insulino-résistance, de formes diverses, ne s'expliqueraient-ils pas par des hypothèses multiples?

A côté de l'insuline, n'y aurait-il pas un autre élément nécessaire pour assurer le métabolisme hydrocarboné? S'agit-il d'un co-ferment, ou d'une autre substance, peu importe; il peut à son tour être déficient; son absence explique qu'on aura beau intensifier la dose d'insuline, on n'obtiendra pas d'effet thérapeutique, si ce n'est des signes d'intolérance insulinique. On peut imaginer des

diabètes où l'insuline est sécrétée par l'organisme en quantité suffisante et où seule manque cette substance inconnue; il s'agira alors d'*insulino-résistance totale*; l'injection d'insuline est sans effet et cependant ce n'est pas son absence qui est en cause.

Dans d'autres cas, l'insuline et la substance inconnue sont déficientes l'une et l'autre — en donnant de l'insuline on n'obtient qu'un effet partiel — ce sont les *insulino-résistances relatives.*

Mauriac envisage un mécanisme différent par *neutralisation* de l'insuline par une substance diffusant anormalement dans le sang par un excès de perméabilité globulaire; il existerait dans l'intérieur des globules rouges une substance capable de neutraliser l'insuline et dont le rôle consisterait à régler les à-coups de l'insulinémie.

Lœwi croyait à l'existence d'une glycémine sécrétée par le foie qui entraverait l'action de l'insuline. Hédon, nous-même avec Kourilsky et Mlle Gibert avons montré tout ce qu'avait d'hypothétique une semblable opinion.

Quelle que soit la théorie admise, un fait subsiste, c'est qu'à côté de l'insuline existe une substance inconnue qui doit intervenir dans la physiologie pathologique du diabète et dans le métabolisme des glucides. La fréquence de l'insulino-résistance vient apporter de son côté un *argument en faveur de cette hypothèse.*

Cette substance est-elle *unique ou multiple*? Des glandes diverses interviennent-elles dans la physiologie pathologique du diabète? Doit-on décrire réellement des diabètes ovariens, hépatiques, etc.? Le fait est possible, probable : il ne saurait être encore considéré comme démontré.

Coma diabétique insulino-résistant (452).

Cette observation de coma diabétique nous paraît intéressante à différents points de vue.

1° Il s'agit d'un cas de diabète soigné depuis six ans, qui, après une phase d'amélioration nette, s'est aggravé progressivement et lentement, malgré une médication insulinique prolongée. Cette médication insulinique a été suffisamment intense puisque des

accidents d'intolérance empêchèrent d'élever la dose quotidienne d'insuline.

2° En plein traitement insulinique, sans cause apparente, est survenue brusquement une crise de coma diabétique; le coma présenta certains caractères intéressants; l'hyperglycémie constatée était considérable, 11 gr. 58, la réserve alcaline 17,8, l'urée sanguine 1 gr. 10. Si la chlorémie plasmatique était relativement basse, 5,73 (en chlorures), la chlorémie globulaire était élevée, 3,81 (en chlorures); on ne pouvait donc parler ici d'azotémie par hypochlorémie. Les urines renferment 34 grammes de sucre, 0,48 d'acétone et d'acide diacétique, 2,98 d'acide β-oxybutyrique. Ces chiffres ne sont pas très élevés, mais nous savons que le fait est loin d'être rare dans le coma diabétique; il s'en faut de beaucoup que l'excrétion d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β-oxybutyrique soit maxima au cours du coma; on peut la trouver beaucoup plus élevée en dehors de tout coma.

Le diagnostic de coma diabétique ne saurait faire aucun doute. L'épigastralgie constatée a été maintes fois signalée dans le coma; l'impossibilité où nous nous sommes trouvés de faire l'autopsie ne nous a pas permis de voir s'il n'existait pas de complications pancréatiques (nécrose graisseuse, pancréatite hémorragique ou autre). Mais le tableau clinique et les troubles biologiques notés reproduisaient les caractères du coma diabétique typique : hypotonie des globes oculaires, respiration de Kussmaul, coma flaccide sans paralysie ni convulsion, réserve alcaline très basse, hyperglycémie, acétonurie, acidose, etc.

3° Le coma diabétique a résisté à une médication insulinique intensive et précoce. On ne peut incriminer ici ni une intervention trop tardive ni une dose insuffisante. Le malade avait reçu la veille 350 unités d'insuline en seize heures et, le jour de la mort, 370 unités en six heures.

Malgré 320 unités d'insuline injectées la veille, la glycémie était à 11 gr. 58, il s'agit là d'un des chiffres les plus élevés qu'on puisse constater dans le diabète.

Il nous semble donc bien qu'on puisse dans ce cas parler d'insulino-résistance. Celle-ci s'est manifestée d'une double façon.

D'une part, le coma est survenu chez un diabétique traité depuis de longs mois par l'insuline sans qu'on ait pu noter une erreur de régime ou une faute de technique thérapeutique. D'autre part, ce coma qui se présentait avec tous les signes cliniques du coma diabétique a résisté à une médication insulinique intensive.

4° LES ACCIDENTS DUS A L'INSULINE L'HYPERINSULINISME ET LE COMA INSULINIQUE (368, 460, 464, 475, 493, 494).

Nous distinguons les accidents dus à des impuretés existant dans l'insuline, à des erreurs d'administration de cette insuline, à la nocivité propre de l'insuline.

Nous décrivons successivement les accidents *locaux* et les accidents *généraux*. Ceux-ci relèvent de trois types, les uns sont d'ordre *toxique*, les autres proviennent d'*une nocivité spéciale de l'insuline*, les autres enfin sont dus à l'*hypoglycémie*.

Nous avons fait une étude minutieuse de l'hypoglycémie insulinique; nous distinguons la *forme légère*, la *forme moyenne* et la *forme grave* et en décrivons les divers aspects cliniques. Nous abordons l'étude du coma insulinique; nous en rapportons plusieurs cas. Le pronostic de ces accidents peut être fort grave. Si l'insuline est un médicament de tout premier ordre il faut savoir la manier avec prudence et discernement. Nous indiquons les caractères cliniques et humoraux du coma insulinique et montrons l'importance du diagnostic entre coma insulinique et coma diabétique vrai. La thérapeutique est essentiellement différente.

Le tableau clinique du coma insulinique est très impressionnant. Le début est le plus souvent brusque. Il est parfois précédé de phénomènes prodromiques : délire, pâleur extrême, somnolence, prostration, aphasie, asthénie, dilatation pupillaire, diplopie; puis le sujet tombe dans le coma. On constate des *phénomènes convulsifs*, de violentes crises épileptiformes, parfois même un état de spasme musculaire ressemblant à de la tétanie. La respiration est haletante, précipitée; on peut même observer des paralysies

transitoires : hémiplégies, monoplégies, le signe de Babinski en extension ne peut, comme on l'a cru, permettre de distinguer le coma insulinique du coma diabétique. Le diagnostic est parfois très délicat et il importe au plus haut point de savoir différencier le coma insúlinique du coma diabétique. Dans le coma diabétique il existe de la respiration de Kussmaul, de l'hypotonie des globes oculaires et les convulsions et les paralysies ne rentrent pas dans le tableau habituel du coma diabétique. Le diagnostic peut être très difficile; Gottschalk et Springborn ont décrit des cas de coma insulinique avec présence de corps acétoniques dans les urines; il s'agissait de diabète consomptif traité par l'insuline qui avait déterminé de l'hypoglycémie bien que, dans les urines, les corps acétoniques aient continué à être présents.

Il y a lieu également de distinguer le coma insulinique des accidents névropathiques qu'on signale chez certains diabétiques psychopathes qui ont assisté à des crises de coma insulinique chez des voisins de lit et qui redoutent d'en faire. Ils créent ainsi de toutes pièces un tableau clinique rappelant par certains points le coma insulinique ou surtout ses signes prodromiques : les sujets hantés par la possibilité de semblables accidents en viennent à prendre constamment des doses exagérées de sucre et rendent ainsi leur traitement presque impossible. Nous avons observé parfois de semblables malades et Joslin de son côté insiste, avec juste raison, sur des faits identiques.

Le *mécanisme de ces troubles post-insuliniques relève de l'hypoglycémie.* On a chez l'homme un tableau identique à celui qu'on observe chez le lapin. Si on examine la glycémie au moment de la crise, on constate qu'elle est fort basse, 0,25-0,40-0,60. L'administration de sucre fait disparaître les accidents. Il faut remarquer cependant que chez l'homme la chute de la glycémie est très variable suivant les individus; on verra certains diabétiques présenter des crises avec une glycémie de 0,60, et 0,80 et d'autres n'en point avoir avec une glycémie de 0,40 et 0,30.

Nous exposons le traitement préventif et curatif des accidents dus à l'hyperinsulinisme.

Nous abordons enfin l'étude de l'hyperinsulinisme spontané.

Un cas de coma insulinique mortel en dehors du diabète (461).

La malade tuberculeuse avait été soignée par des injections d'insuline pour des vomissements à type incoercible. Elle nous fut amenée à l'hôpital dans le coma.

1° La malade a présenté un coma insulinique net, car d'une part la glycémie était de 0,20, et d'autre part une médication insulinique lui avait été appliquée : 50 unités le 20 juin, 30 unités les 21, 22, 23 et 24 juin, et ce dernier jour on lui fit même en plus 90 unités d'insuline. Enfin, l'autopsie ne montra aucune altération pouvant expliquer le coma.

2° Le coma insulinique s'accompagna de troubles respiratoires assez particuliers, de troubles convulsifs épileptiformes et de tétanie. Celle-ci a déjà été signalée au cours du coma insulinique. Doit-on faire intervenir à ce point de vue les fortes doses de bicarbonate de soude administrées? Nous ne saurions émettre d'opinion à ce point de vue. Nous noterons seulement l'élévation de la réserve alcaline à 71.

3° Le coma persista et se termina par la mort, bien que la glycémie fût revenue à la normale et même la dépassât (1,49), sous l'influence de la thérapeutique employée.

4° L'état de dénutrition de la malade, l'intensité des vomissements, l'absence de toute alimentation possible depuis plusieurs jours en dehors du sérum glucosé ont peut-être créé chez cette malade un état de sensibilité particulière à l'insuline.

Obésité insulinienne (480).

Nous avons attiré l'attention sur une forme assez particulière d'obésité qu'on voit se développer à la suite d'une cure insulinique prolongée chez certains malades atteints de diabète consomptif.

Il s'agit toujours de sujets jeunes et du sexe masculin.

On ne peut faire intervenir ni la quantité de nourriture absorbée ni l'absence d'exercice.

L'augmentation de poids peut être considérable, 20 kg. en 2 ans, 42 kg. en 4 ans.

Ce type d'obésité est très particulier; la face est tout spécialement atteinte.

Lipodystrophie localisée insulinienne (447).

Elle a été décrite en 1926 par Depisch de Vienne. On ne l'avait pas encore étudiée en France.

La lipodystrophie consécutive aux injections d'insuline est une affection rare, qui survient au cours des cures prolongées d'insuline. C'est avant tout une lésion locale se produisant au voisinage des points d'injection, caractérisée par la disparition du tissu graisseux, sans atteinte de la peau; son indolence est absolue et elle ne retentit en aucune façon sur l'état général du malade. Elle est susceptible de s'améliorer spontanément, et en aucun cas, elle ne doit entraîner une modification de la cure insulinique. Il n'y a aucune thérapeutique de la lipodystrophie, toutefois il semble qu'on puisse l'éviter en changeant fréquemment les lieux d'injection, en particulier en n'utilisant pas plus de deux à trois semaines la même région, puis en la laissant au repos un mois.

La pathogénie de ces accidents n'est pas encore élucidée.

Un point d'ordre pratique est à retenir. Lorsque, localement, l'insuline détermine des modifications du tissu sous-cutané : atrophie, tuméfaction, œdème avec liquéfaction, sclérose, etc., on peut se demander si l'insuline injectée dans ce tissu anormal est aussi bien résorbée et si une partie de son activité n'est pas ainsi réduite.

5° INSULINE ET SÉCRÉTIONS OVARIENNES

Coma insulinique et grossesse (475).

Depuis longtemps, les relations du diabète et de la grossesse ont été étudiées et classiquement il était admis que ces deux états avaient l'un sur l'autre une influence fâcheuse : une diabétique

menant difficilement à terme une grossesse, la fécondité étant du reste exceptionnelle dans les formes graves, inversement la grossesse étant un facteur aggravant du diabète. Néanmoins on connaissait quelques cas d'amélioration passagère du diabète pendant la gestation.

Le traitement par l'insuline a modifié totalement cette conception, et nombreuses sont les diabétiques qui accouchent normalement.

Pendant la grossesse, l'organisme maternel subit de multiples influences hormonales, partiellement connues seulement à l'heure actuelle; on sait l'existence et l'importance des sécrétions ovariennes, hypophysaires et placentaires; les glandes endocrines du fœtus sont, sans doute, peu importantes, mais leurs sécrétions passent à travers le placenta dans la circulation maternelle et ont peut-être, elles aussi, une action. Ces hormones ovariennes et hypophysaires, qui d'ailleurs existent en dehors de la grossesse, mais en proportions différentes, ont non seulement d'étroites relations entre elles, mais également une action sur toutes les autres glandes à sécrétion interne : pancréas, thyroïde, surrénales, etc. Bien des diabètes sont la conséquence d'inter-actions glandulaires complexes, dans lesquelles l'hormone pancréatique est loin de jouer nécessairement un rôle exclusif, sinon prépondérant.

Notre observation a trait à un diabète grave chez une femme jeune. Avant sa grossesse, elle doit, depuis deux ans avoir chaque jour une injection d'insuline. La quantité en est variable de 10 à 55 unités, mais presque tout le temps la dose quotidienne est de 30 unités; sauf une courte interruption de vingt-quatre heures, cette thérapeutique a été régulièrement appliquée.

La grossesse survient. Dès le deuxième mois, le diabète s'améliore, car la dose d'insuline, qui était admirablement supportée jusqu'alors produit de petits signes d'hypoglycémie. Immédiatement, cette dose est diminuée mais la malade reçoit néanmoins 20 unités chaque jour; elle conserve de l'acétonurie.

Au quatrième mois, elle a quelques malaises dont elle ne parle pas, puis brusquement sans modification du traitement, elle tombe dans un coma profond qui dure quatre heures et au cours

duquel on constate une hypoglycémie de 0,45. Après cet incident, elle peut rester un mois et demi sans insuline sans que sa glycémie remonte beaucoup (1,33 puis 1,65). Lorsqu'on lui reprend l'insuline, c'est à toutes petites doses : 5 unités chaque jour.

De cette observation, deux variétés d'enseignement peuvent être tirées. Tout d'abord, nous ferons quelques remarques sur les symptômes cliniques et humoraux du coma. Chez notre malade, nous trouvons les principaux caractères du coma hypoglycémique, mais avec quelques particularités. Avant la perte de connaissance, survient une crise de rire spasmodique, symptôme qui n'est pas souvent rencontré. En outre, il y a du trismus. Le réflexe cutané plantaire ne s'est pas modifié et il n'y a pas eu de signe de Babinski, ce qui montre que ce symptôme est loin d'être caractéristique du coma hypoglycémique.

La glycorachie était de 1 gramme alors qu'un dosage de la glycémie fait simultanément donnait le chiffre beaucoup plus bas de 0,45. Le chlore plasmatique était élevé à 4,54.

Mais l'intérêt de cette observation est autre et il faut la considérer d'un point de vue plus général que celui des accidents hypoglycémiques, ceux-ci n'étant qu'un simple élément du cycle évolutif de ce diabète.

Nul n'ignore que le diabète n'est pas une maladie toujours fixe et que sous les causes les plus diverses, on peut voir chez un même malade, d'un mois ou d'une année à l'autre, des variations considérables survenir qui ne sont pas toujours dirigées dans le sens de l'aggravation. Dans le diabète consomptif aussi bien que dans le diabète simple, on peut voir également des améliorations. Alors que les aggravations se produisent presque toujours rapidement, les améliorations sont au contraire lentes et progressives; on leur trouve en général une double explication, soit qu'on les considère comme le résultat d'une thérapeutique mieux appliquée, soit qu'on assiste à la régression d'une poussée d'aggravation qui avait amené le malade à consulter.

Lorsqu'on observe un diabète pendant plusieurs années, et que l'on constate une certaine stabilité de son bilan, toute modification en plus ou en moins relève d'une cause qu'il importe de préciser.

Or, celui de notre malade peut être considéré comme relativement stable, et constitué par une insuffisance pancréatique fixe, mais assez intense pour rendre indispensable l'insulinothérapie. La grossesse vient le modifier complètement en l'améliorant ; il faut diminuer l'insuline dès le deuxième mois et la supprimer au quatrième après de sérieux accidents d'intolérance ; au sixième mois, il est à nouveau utile de lui en prescrire mais à toutes petites doses. Du fait de la grossesse, un facteur nouveau est intervenu il s'agit probablement d'une action des hormones maternelles, ovariennes, placentaires ou fœtales.

L'insuline et la folliculine (387).

Nous montrons les rapports qui peuvent exister entre l'état de la sécrétion ovarienne et de la sécrétion insulinienne.

Nous avons tenté l'emploi simultané de l'insuline et de la folliculine au cours du diabète chez certains de nos malades, la médication combinée insuline folliculine a déterminé une chute de la glycémie et une baisse nette de l'excrétion urinaire des corps acétoniques. Mais l'effet ne fut pas constant.

6° INSULINE HUILEUSE (485).

L'insuline huileuse en permettant des injections massives d'insuline qui ne se résorberait que lentement pourrait devenir une arme thérapeutique intéressante dans le traitement du diabète. Certains auteurs et notamment Claus Burkart Strauch, en utilisant un mélange d'insuline, d'huile d'olive, de métacholestérine et de myricine auraient obtenu des résultats remarquables.

Nous avons essayé la technique des auteurs précédents et soumis prudemment à l'action de cette insuline un certain nombre de diabétiques.

Nos résultats sans être absolument négatifs sont loin d'être probants. La résorption ne saurait faire de doute mais elle paraît *variable* et inconstante. En tout cas, le traitement par l'insuline huileuse constitue une médication qui demande une surveillance

très active du fait d'une résorption brusque et massive *toujours possible* et à des moments très divers.

A supposer même qu'on puisse utiliser avec succès cette insuline, on pourrait se demander si le nombre considérable d'injections qu'un diabétique doit se faire durant toute sa vie, ne constituerait pas en lui-même une contre-indication à l'emploi de solutions huileuses se résorbant mal et pouvant créer des réactions locales qui ne pourraient pas être sans inconvénients.

7° VAGOTONINE DE SANTENOISE (486).

Nous avons essayé d'utiliser dans le traitement du diabète consomptif l'hormone récemment isolée par M. Santenoise et ses collaborateurs sous le nom de *vagotonine*.

Cette hormone, extraite du pancréas, agirait d'une façon entièrement différente de l'insuline, elle aurait en effet une action élective sur le vague; elle jouerait de ce fait un rôle capital dans la formation du glycogène hépatique et, par suite, dans l'assimilation et la mise en réserve des hydrates de carbone dans l'organisme. Peut-être aussi stimulerait-elle la fonction insulino-sécrétrice du vague mise en évidence par les travaux de Zunz et La Barre, Santenoise, Louyot et Vidacovitch. Nous n'aborderons pas ici le côté théorique de la question de la vagotonine et le rôle du vague dans la glycogénèse hépatique, nous nous bornerons à étudier les résultats obtenus en employant la *vagotonine* chez les diabétiques.

La *vagotonine* de Santenoise, associée à l'insuline, telle qu'elle nous a été fournie par cet auteur, ne nous paraît pas avoir donné chez l'homme des résultats comparables à ceux qui ont été obtenus expérimentalement.

Elle paraît agir d'une façon assez nette sur le réflexe oculo-cardiaque alors même qu'elle a peu d'effet sur la glycémie et sur la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques. Elle ne semble pas dénuée de toute activité sur le diabète et peut-être en utilisant des *vagotonines* plus pures obtiendrait-on des résultats plus nets. Il est remarquable en effet de constater qu'on peut, dans certains

cas, en employant le mélange insuline + vagotonine, obtenir des résultats au moins semblables à ceux que donne une dose plus élevée d'insuline seule. La vagotonine serait donc douée d'une certaine action.

La *vagotonine* de Santenoise ne saurait dans tous les cas fournir actuellement au praticien une thérapeutique plus puissante que l'insuline. D'autre part son maniement n'est pas sans danger; il doit être surveillé, car il existe à la suite de son emploi des accidents qui ne semblent pas toujours relever de l'hypoglycémie et dont nous ne pouvons actuellement expliquer le mécanisme.

IV. — ÉTATS PARADIABÉTIQUES ET DIABÈTE RÉNAL

Hyperglycémie sans glycosurie des sujets non diabétiques (352, 354).

Nous décrivons en collaboration avec Froment un syndrome caractérisé par de l'hyperglycémie sans qu'il existe de glycosurie dans l'urine correspondant à la prise de sang. Nous avons retrouvé ce syndrome dans des affections cutanées, articulaires, rénales, vasculaires, hépatiques, dans certaines obésités, au cours de la migraine.

Nous pouvons émettre les conclusions suivantes :

1° Il existe un syndrome consistant en une hyperglycémie sans glycosurie.

2° Ce syndrome, qui est juste l'opposé du diabète rénal, n'est pas un phénomène banal.

3° Il se rencontre au cours d'affections très diverses, et il ne semble appartenir en propre à aucune; il s'agit donc d'un phénomène surajouté à la maladie.

4° Il ne paraît pas se caractériser par des symptômes particuliers; cependant il semble assez fréquent au cours de certaines manifestations cutanées et disparaît parfois avec elles. Il est possible qu'il favorise l'éclosion de quelques dermatoses.

5° Il ne relève pas d'une imperméabilité rénale, car il est totalement indépendant des troubles fonctionnels que l'on voit survenir

dans les néphrites (azotémie, élévation de la constante, élimination de la phénolsulfonephtaléine). La ligature du pédicule rénal ne détermine pas même une glycémie très marquée; tout au plus s'agit-il d'une élévation légère, comme nous l'avons constaté avec Bordet.

6° Il paraît être sous la dépendance d'un trouble dans l'assimilation des hydrates de carbone; il peut être considéré, à l'égal des glycosuries transitoires, comme une manifestation d'un état de déchéance plus ou moins léger, plus ou moins momentané, du métabolisme hydrocarboné. Il nous semble juste de le considérer comme pouvant constituer un état prédiabétique, état qui pourra ne jamais se manifester dans l'avenir sous forme de diabète vrai, mais qui crée chez l'individu qui en a été atteint un témoignage tangible d'une débilité dans ses fonctions de nutrition.

Hypoglycémie dans deux cas d'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne (483).

Nous rapportons deux cas d'hémorragie méningée avec hypoglycémie. Chez le sujet normal aussi bien que chez le diabétique, l'apparition d'une hémorragie sous-arachnoïdienne est capable de provoquer une hypoglycémie manifeste. Celle-ci est à opposer à l'hyperglycémie secondaire à des hémorragies cérébrales. On peut aussi se demander s'il ne s'agit pas d'une action directe ou indirecte de la lésion nerveuse sur la sécrétion insulinienne.

Diabète rénal (362, 417).

Le *diabète rénal* est beaucoup plus fréquent qu'on ne le pensait autrefois. On peut dire du reste que tous les intermédiaires existent entre le diabète vrai et le diabète rénal. Aussi devra-t-on toujours surveiller avec le plus grand soin un sujet atteint de ce syndrome. Nous avons pu ainsi rapporter l'histoire d'une malade qui faisait par intermittence un diabète rénal vrai avec forte glycosurie et forte excrétion de corps acétoniques et qui à d'autres moments se comportait comme si elle était atteinte d'un diabète sucré ordinaire.

Nous estimons que, d'une façon générale, avant de poser le diagnostic de diabète rénal, on ne saurait être trop circonspect. Il faut multiplier les épreuves.

Govaerts pense que le diabète rénal est indépendant d'un trouble primitif du métabolisme et que seul l'élément rénal est à la base des accidents ; il met en avant le diabète phlorizosidique qui s'accompagne, lui aussi, de troubles du métabolisme qui seraient secondaires à l'abaissement du seuil rénal du glucose.

Nous ne saurions souscrire à semblable opinion. Il y a plus dans le diabète rénal qu'une simple anomalie de fonctionnement du rein, le métabolisme des glucides est profondément troublé. Il s'agit là de faits assez différents, il est vrai, de ceux qu'on constate dans le diabète sucré ordinaire. Si, dans la glycosurie phlorizosidique, il existe également des troubles du métabolisme, il n'est pas prouvé du tout que ceux-ci soient secondaires au simple abaissement du seuil du glucose.

L'intérêt de notre observation réside pour nous dans ce fait qu'elle a une portée générale. Elle vient montrer qu'à côté du diabète sucré ordinaire, où l'hyperglycémie paraît être à la base des troubles constatés, il existe des syndromes complexes portant sur le métabolisme des glucides et qui sont tout autre chose qu'une simple anomalie de fonctionnement rénal.

Nous avons fait une étude d'ensemble du diabète rénal, indiqué ses caractéristiques cliniques et humorales, son étiologie, sa pathogénie et sa place nosographique.

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CONCERNANT LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Nous avons particulièrement étudié pendant ces dernières années le métabolisme des glucides au point de vue expérimental.

Nos recherches ont porté :

1° *Sur l'étude expérimentale de l'insuline;*

2° *Sur l'action de l'insuline sur le glycogène du foie et du rein;*

3° *Sur la glycogénèse;*

4° *Sur le sucre protéidique;*

5° *Sur le rôle de l'hormone ovarienne;*

6° *Sur le foie dans le diabète expérimental.*

Il s'est agi là, surtout en ce qui concerne les recherches sur *le glycogène* et *la glycogénèse* d'un travail de très longue haleine portant sur un nombre très élevé de chiens, longuement et minutieusement étudiés et qui du reste, n'est pas encore terminé. Cette étude expérimentale nous a conduit à des données intéressantes et nouvelles concernant *la glycogénèse.*

L'idée directrice de nos recherches est basée sur les deux points suivants :

1° Quel est le mode d'action de l'insuline?

2° A côté de l'hormone insulinienne, d'autres hormones connues ou inconnues doivent intervenir dans la pathogénie du diabète; il existe des diabètes par manque d'insuline, mais il existe également des diabètes relevant d'insuffisance d'autres hormones, l'insuline étant sécrétée en quantité normale.

I. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INSULINE

Insuline. Test d'activité et posologie (364).

La qualité d'une insuline ne peut être établie par une seule réaction physiologique, la baisse du sucre sanguin. En effet, de simples extraits de pancréas, plus ou moins purifiés, renfermant des substances toxiques ou susceptibles d'amener des phénomènes d'anaphylaxie, peuvent répondre à cet essai; ils ne peuvent pas cependant être considérés comme de vraies solutions d'insuline.

La propriété d'amener la chute du glucose du sang n'est même pas particulière à l'insuline; il existe d'autres substances hypoglycémiantes.

Cette réaction d'hypoglycémie ne prend toute sa valeur et ne devient caractéristique de l'action de l'insuline que si elle est déclenchée par un poids infime de substance.

On a donc ainsi, avec l'insuline, purifiée et desséchée, une double garantie. De plus, l'insuline à cet état, se prête bien au contrôle chimique.

Une activité correspondant à une « unité internationale », précédemment définie, pour 1/8 de milligramme de substance sèche serait à souhaiter.

Tout au moins les échantillons d'insuline qui ne comportent pas, à un certain temps de leur préparation, l'isolement d'une activité assez voisine de celle-ci, devraient être rejetés. Il est souhaitable que les fabricants indiquent le poids d'insuline desséchée, entrant dans la solution, qui a satisfait à l'essai comparatif avec le standard, essai pratiqué sur le même animal.

Avec ces critères d'activité et de pureté, rien ne s'oppose à ce que l'insuline, en clinique humaine, soit donnée pondéralement, comme les autres médicaments.

Cette critique portant sur le titrage de l'insuline en unités a été reconnue exacte à l'étranger où on s'efforce actuellement de prescrire l'insuline non plus en unités mais en poids.

Phosphates inorganiques et hypoglycémie insulinienne (339).

L'injection à l'animal d'une dose convenable de solution de phosphates $PO^4Na^2H2H^2O$ et PO^4KH^2 présentant un P_H voisin de celui du sang, intensifie et prolonge d'une façon remarquable l'hypoglycémie insulinienne.

Hypoglycémie insulinienne.
Étude des modifications humorales chez le chien (474).

Les fortes doses d'insuline provoquant l'hypoglycémie insulinienne ont une influence nette sur divers éléments du plasma.

1° En comparant des chiens différents, on constate que les accidents convulsifs ou les signes d'intolérance sont indépendants de l'anesthésie, des doses d'insuline faites, de la chute de la glycémie. Le chlore plasmatique subit une élévation constante. Le chlore globulaire et le chlore rachidien sont de taux variables. L'urée augmente. Les albumines sanguines augmentent aussi, mais non toujours. Les modifications du sucre rachidien sont variables, paraissant plus lentes que celles de la glycémie. La tension rachidienne s'abaisse.

2° Chez le même animal, l'augmentation des doses favorise l'intensité de l'hypoglycémie ; elle semble exagérer les symptômes, mais n'influence pas l'élévation du chlore plasmatique.

La glycémine de Lœwi (399, 409, 410, 411, 412, 413, 415, 419).

Lœwi avec Hausler, Dietrich et Hogler établirent l'existence d'une sécrétion interne d'origine hépatique, antagoniste de l'insuline, « la glycémine ».

Nous avons soumis à une étude critique et expérimentale les travaux de Lœwi et de ses collaborateurs pour nous assurer de la valeur de cette découverte qui, si elle était confirmée, devait avoir une importance considérable touchant le mode d'action de l'insuline et le métabolisme des glucides en général.

1° Absorption du glucose par les hématies normales (399).

En utilisant une technique plus rigoureuse que Lœwi, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1° *En présence d'hématies lavées : a*) le sucre libre du plasma lui-même ne diminue que très inconstamment et dans des proportions irrégulières ; *b*) lorsque du glucose seul est mis en présence d'hématies, on constate qu'il diminue dans tous les cas, et dans des proportions variant de 1 à 21 p. 100 ; *c*) lorsque du glucose est ajouté au plasma, la quantité totale de sucre (sucre du plasma et glucose exogène) diminue constamment, après contact avec les hématies, dans des proportions extrêmes de 5 à 23 p. 100, mais suivant un taux moyen très manifestement supérieur au précé-

dent. La lecture des tableaux montre, en effet, que l'absorption n'a pu se faire aux dépens du seul glncose surajouté puisque les chiffres retrouvés, après contact avec les hématies, lui sont pour la plupart supérieurs. La disparition a donc porté, en réalité, sur le glucose total, mettant en jeu le sucre plasmatique alors que celui-ci est à peine modifié lorsqu'il est seul à subir le brassage globulaire : nous nous réservons de revenir sur cette discordance.

2° *En présence d'hématies non lavées*, la diminution du sucre est insignifiante, aussi bien celle du glucose plasmatique que celle du glucose surajouté.

Mais, dans l'interprétation de tous les chiffres, il ne faut pas perdre de vue que la plupart des écarts obtenus portent sur des nombres inférieurs à 1 cgr. et que les plus forts atteignent à peine quelques centigrammes (2,7 cgr. à 3,6 cgr.). On se trouve donc, dans la plupart des cas, tout juste à la limite de sensibilité des dosages et les témoins montrent qu'une erreur de 4 p. 100 en moins est possible dans ces conditions d'expérience. Ces chiffres ont été, d'autre part, obtenus avec une quantité d'hématies très considérable, de beaucoup supérieure à celle qui fut utilisée par Lœwi. Il n'est donc pas contestable que le glucose retrouvé par dosage après contact avec les hématies est inférieur à la quantité primitive; mais, même dans des conditions d'expérience et de dosage rigoureuses, les causes d'erreur restreignent considérablement la portée de ces différences.

De toutes ces expériences, un seul résultat est net; le fait de dissoudre le glucose dans du plasma au lieu de sérum physiologique facilite sa disparition au contact des hématies. Mais le milieu intérieur plasmatique peut intervenir ici par de multiples influences qu'il faudrait étudier systématiquement.

2° Absorption du glucose par les hématies provenant de chiens diabétiques (409).

Lœwi, en utilisant les sangs de diabétiques humains, de lapins adrénalinés, de chiens dépancréatés, constate que contrairement aux hématies normales, les hématies de ces sujets ne fixent pas le glucose.

Nos expériences faites, d'une part avec des hématies et du plasma de diabétiques, et d'autre part avec des hématies de diabétiques et du plasma normal, ne confirment pas celles de Lœwi.

Conclusions. — 1° Les hématies diabétiques et les hématies normales se comportent de la même façon vis-à-vis de l'absorption globulaire du glucose.

2° Les taux d'absorption varient d'une fois à l'autre avec les mêmes hématies dans le tube témoin glucose + sérum physiologique.

3° La dépancréatation ne confère donc aux globules aucune propriété nouvelle à cet égard.

3° L'insuline favorise-t-elle la fixation du glucose par les hématies normales? (412).

Pour Lœwi l'insuline active l'absorption du glucose. Nos expériences personnelles, en plein accord avec les résultats de Fontès et Thivolle, aboutissent à une conclusion différente.

Conclusions. — 1° L'insuline ne favorise pas l'absorption du glucose par les hématies, que le glucose soit celui du plasma, qu'il s'agisse de glucose ajouté au plasma ou dilué dans du sérum physiologique.

2° Il n'y a aucun parallélisme dans les résultats obtenus avec l'insuline entre les trois modes d'expérience. Le sens de son action n'est pas le même dans tous les cas et sans qu'on puisse dégager le sens général des irrégularités.

3° Dans les conditions où nous nous sommes placés, la dose d'insuline ajoutée est sans influence sur l'absorption.

4° Les différences de pourcentage sont si faibles, qu'elles sont presque constamment à la limite de sensibilité des dosages.

5° Malgré la quantité considérable d'hématies mises en présence du glucose, l'absorption est sujette à des écarts souvent insignifiants.

6° Aucune conclusion à portée générale ne peut donc être fondée sur cette méthode.

4° L'insuline favorise-t-elle l'absorption globulaire du glucose chez les chiens dépancréatés? (412).

Dietrich et Lœwi ont constaté que l'insuline ajoutée *in vitro* rétablissait l'absorption globulaire du plasma supprimé par la présence du plasma diabétique et d'autre part que le plasma obtenu après une injection d'insuline chez le lapin favorisait à un degré supérieur au plasma normal, la fixation du glucose sur les hématies. Nos expériences personnelles, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* ne sont pas favorables à cette hypothèse.

L'injection d'insuline chez le chien dépancréaté ne fait pas apparaître dans le plasma, une propriété favorisant à un degré quelconque l'absorption globulaire du glucose.

Conclusions générales.

1° Lœwi pensait que les globules absorbent du glucose et que l'insuline favorise cette absorption. Le phénomène de l'absorption du glucose par les hématies semble exact au moins en présence de sucre en dissolution dans du plasma, il est à peine sensible pour le sucre libre contenu normalement dans le plasma, du moins dans les conditions actuelles d'expérimentation.

2° Lœwi admettait que l'insuline favorisait la fixation du glucose par les hématies et que le phénomène était particulièrement net chez les diabétiques.

Nos conclusions sont ici tout à fait différentes; l'insuline ne favorise pas l'absorption du glucose par les hématies, qu'il s'agisse de sujets normaux ou de sujets diabétiques.

3° Lœwi pense qu'il existe dans le sang diabétique une substance, *la glycémine*, qui empêche la fixation du glucose par les hématies. Nos expériences montrent que le sang diabétique n'empêche pas la fixation du glucose sur ces hématies ou même que cette fixation est en règle générale moindre qu'en présence de plasma normal.

La glycémine de Lœwi n'existe pas, elle est appelée à rester dans le domaine des hypothèses ingénieuses non confirmées par ces faits.

Propriétés du sang diabétique (395).

Kepinow et Petit-Dutaillis ont pu en utilisant le dialysat de sang diabétique déterminer de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Nous avons nous-même, en utilisant du sang de diabétique (homme ou animal) et en opérant sur le chien et le lapin, pu obtenir parfois des montées glycémiques et de la glycosurie ; mais celles-ci étaient inconstantes et d'autre part nous obtenions parfois dans des expériences de contrôle les mêmes résultats avec du sang non diabétique. Nous utilisions soit le sang pur, soit le sang citraté, soit le dialysat.

II. — INSULINE ET GLYCOGÈNE

Action de l'insuline sur les glycémies des divers territoires et sur le glycogène du foie et du muscle (429, 430, 432, 434, 435, 436, 439, 440, 443, 444, 445, 448, 456, 474, 476, 477, 488, 498).

Les résultats de nos recherches ont été publiés dans de nombreuses notes à la Société de Biologie et dans trois mémoires publiés dans les *Annales de Physiologie et de Physico-chimie-biologie.*

Technique.

Celle-ci a une importance capitale. Nous avons fait des prélèvements divers de sang dans les différents territoires vasculaires, le sucre a été dosé par la méthode de G. Bertrand et par celle de Baudouin.

Avant chaque expérience nous prélèvions du foie et du muscle pour doser le glycogène. *Nous attachons à cette technique une importance considérable;* il est impossible de préjuger à l'avance de l'état du glycogène hépatique et musculaire, nous trouvons là très probablement la raison des résultats si dissemblables observés par les expérimentateurs. Concurremment au dosage chimique, nous avons fait l'examen histologique du foie et la recherche du glycogène sur les coupes.

Nous avons étudié l'effet de l'insuline chez le chien nourri *normalement*, chez le chien *bourré de sucre*, chez le chien *inanitié*, chez le chien *phlorizosidé*, chez le chien *dépancréaté.*

Nous avons étudié d'une part les variations *précoces* secondaires à *une seule* injection d'insuline, d'autre part les *variations tardives* et *précoces* secondaires à des injections *répétées* d'insuline.

Nous avons comparé l'action des *grosses et des petites doses.*

Enfin nous avons étudié l'*action de l'insuline injectée concurremment avec du glucose.*

I. — *ÉTUDE DES VARIATIONS PRÉCOCES SECONDAIRES A UNE SEULE INJECTION D'INSULINE*

1° Recherches sur l'animal normalement nourri.

A. — Le jeu des glycémies pendant l'hypoglycémie insulinique (429, 443).

Pendant l'hypoglycémie insulinique la baisse glycémique est simultanée et générale, le foie la subit au même titre que les autres organes dans ses vaisseaux afférents et efférents, mais il *continue sans relâche sa fonction de recharge* et paraît même l'accentuer.

L'insuline, au moment de son effet maximum sur le sucre sanguin, ne modifie pas le sens des écarts qui existent entre la glycémie porte et celle des autres territoires; elle ne fait que l'exagérer. C'est, en général, au niveau du sang porte que la baisse de la glycémie est la plus forte. Si ce phénomène comporte des exceptions, celles-ci ne se font pas au profit du sang de la veine sus-hépatique mais du sang artériel ou cave. Le sang sus-hépatique est toujours plus riche en sucre que le sang porte au moment de l'hypoglycémie insulinique maxima. La recharge glycémique du foie, au moment de l'hypoglycémie insulinique, continue à s'effectuer indépendamment de l'état du glycogène hépatique. *Recharge glycémique du foie et taux du glycogène hépatique constituent deux phénomènes indépendants l'un de l'autre.*

B. — L'hyperglycémie insulinique immédiate (429, 439, 440, 444.)

L'insuline déclenche rapidement chez l'animal normal une poussée d'hyperglycémie transitoire à laquelle fait suite la chute

de la glycémie. Cette hyperglycémie n'est pas constante mais elle est fréquente. Le phénomène paraît indépendant de la variété d'insuline employée, de la dose et de la voie utilisées.

— La poussée hyperglycémique insulinique immédiate se fait sentir dans les divers territoires sanguins étudiés, mais d'une façon inégale, elle paraît surtout marquée dans le circuit hépatique. On constate une décharge marquée du sucre dans la veine sus-hépatique et une hausse notable de la glycémie porte qui, contrairement à ce qui existe dans la majorité des cas, chez le Chien non insuliné, cesse d'être la plus basse de toutes les glycémies, la glycémie veineuse lui étant inférieure.

Le phénomène de l'hyperglycémie insulinique immédiate est absolument indépendant de la sécrétion d'adrénaline par les surrénales. Il se produit chez des chiens dont on a enlevé les deux surrénales.

La quantité du glycogène du foie peut influer peut-être sur le phénomène, comme le pensent Burger et Kramer, Ionesco, Cosmulesco et Tomesco, mais on ne saurait voir dans une simple glycogénolyse de courte durée, comme le veulent ces derniers auteurs, l'explication de l'hyperglycémie immédiate. Celle-ci peut se produire alors qu'il existe un effondrement presque total du glycogène hépatique. Si chez le chien dépancréaté, le phénomène est beaucoup plus rare que chez le chien normal, cela ne tient pas à la baisse du glycogène; celle-ci est beaucoup plus intense chez le chien à la fois inanitié et phlorizosidé et cependant le phénomène de l'hyperglycémie se retrouve chez lui de façon presque constante. *Il n'y a pas de parallélisme absolu entre le taux du glycogène hépatique et la production de l'hyperglycémie post-insulinique.*

C. — Étude du glycogène hépatique et musculaire (429, 431, 432).

Les différents expérimentateurs sont loin d'être d'accord relativement à l'influence de l'insuline sur le taux du glycogène du foie.

Nos expériences ont porté sur 13 chiens; le dosage du glycogène a été effectué avant et après l'injection d'insuline.

Nous avons pu conclure que : 1° l'injection d'insuline amène une chute marquée du glycogène hépatique; 2° cette chute est déjà sensible au bout de 15 minutes (le glycogène a baissé ainsi de 46 p. 100) elle est donc très rapide; 3° le pourcentage de baisse est considérable; en se reportant au chiffre en tissu humide, il varie de 30 à 85 p. 100; 4° le chiffre de la baisse de 85 p. 100 correspond à une injection de 60 unités par la voie veineuse; celui de 30 p. 100 concerne un chien traité par 60 unités par la voie porte; on ne peut donc dire que la voie porte produise toujours un effet plus grand; 5° chez 2 chiens de même poids, on note chez l'un 85 p. 100 de baisse pour 60 unités, et chez l'autre 20 p. 100 de baisse pour 90 unités, l'injection étant effectuée dans les 2 cas par la voie veineuse; la dose employée n'a donc pas d'influence (du moins à partir probablement d'une certaine dose); 6° le taux primitif du glycogène n'influe pas en général sur son taux d'abaissement; 7° dans un cas seulement chez nos 13 animaux, on a noté une augmentation du glycogène de 52 p. 100; il s'agissait d'un sujet dont le glycogène était anormalement abaissé avant l'expérience (0,27 p. 100); 8° il n'existe aucune relation entre le taux de dénivellation glycémique et celui du glycogène hépatique.

Glycogène musculaire. — Nos expériences ont porté sur 7 animaux. On peut conclure que : 1° l'injection d'insuline amène une baisse du glycogène musculaire; 2° le taux de cet abaissement est moins élevé que celui du glycogène hépatique; 3° le glycogène musculaire est plus fixe que le glycogène hépatique et l'abaissement est souvent à peine marqué.

Conclusions. — Sous l'influence des injections d'insuline, *le taux du glycogène du foie s'abaisse considérablement* et de façon constante, et cela dans un laps de temps très court. Le *glycogène musculaire est beaucoup plus fixe*; il tend à s'abaisser, mais fréquemment à un degré tellement faible que les différences constatées ne dépassent pas le plus souvent les écarts dus à la technique.

On peut donc conclure de ces faits que la baisse glycémique due à l'insuline ne peut s'expliquer par l'arrêt de la glycogénolyse.

2° Recherches sur le chien dépancréaté.

A. — Le jeu des glycémies et le glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréaté (429, 430, 435, 441, 444).

Avant d'étudier les effets de l'insuline, nous avons recherché les modifications des glycémies et du glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréaté non traité par l'insuline.

a) *Glycémies dans le circuit hépatique.* — La glycémie sus-hépatique est très souvent inférieure à la glycémie artérielle, contrairement à ce qui existe normalement. L'état diabétique détermine donc un renversement complet de la position de la glycémie sus-hépatique dans la hiérarchie des glycémies.

La glycémie porte reste comme normalement le plus souvent inférieure à la glycémie sus-hépatique. La fonction de recharge glycémique du foie persiste donc.

b) *Glycémies dans le circuit périphérique.* — Toutes les glycémies subissent une hausse considérable et simultanée.

La glycémie artérielle périphérique continue à être supérieure à la glycémie veineuse, ce qui démontre qu'au niveau des tissus diabétiques, la disparition du glucose se fait comme chez le sujet normal.

Mais les glycémies périphériques ne sont plus dans le même rapport que normalement avec la glycémie sus-hépatique. Elles la dépassent toutes deux de beaucoup.

La glycémie sus-hépatique n'est plus la glycémie la plus élevée.

c) *Le glycogène hépatique* subit une fonte massive et immédiate. Quant au *glycogène musculaire* il est abaissé, mais cet abaissement est peu considérable. Aucune relation ne peut être déduite entre le taux du glycogène hépatique et le taux absolu des glycémies.

B. — Le jeu des glycémies et le glycogène hépatique et musculaire après l'injection d'insuline pendant l'hypoglycémie insulinique (429, 435).

a) *Répartition des glycémies.* — L'insuline injectée chez l'animal dépancréaté provoque des modifications glycémiques qui sont exactement de même sens que chez l'animal normal.

Elle détermine une baisse glycémique générale dont le contrecoup se fait sentir sur le foie.

Elle rétablit la hiérarchie des glycémies : replace la glycémie sus-hépatique sur le rang le plus élevé; la glycémie porte sur le taux le plus bas; abaisse la glycémie artérielle d'une façon notable et touche sensiblement moins la glycémie veineuse.

On ne peut invoquer une inhibition de la glycogénolyse parce que la fonction de recharge hépatique continue à s'exercer sans relâche et semble même s'accroître.

b) *Hyperglycémie insulinique immédiate.*

1°) *Dépancréatation totale.* — Il était intéressant de voir ce que devenait l'hyperglycémie insulinique chez un animal dépancréaté, c'est-à-dire déjà en état d'hyperglycémie. Nous avons étudié le phénomène 10-16-35 min., 1 h., 1 h. 40 après l'injection d'insuline. Sur les 15 animaux observés, le phénomène n'est survenu que dans 6 cas. La poussée hyperglycémique a débuté, en général, au bout de 10 min., elle a été parfois un peu plus tardive et plus prolongée que chez le chien normal. Parmi ces six cas, nous avons comparé les glycémies des divers territoires chez 5 animaux.

L'hyperglycémie n'est qu'exceptionnellement (un cas) retrouvée dans tous les territoires et il s'agissait justement d'un animal intensément traité par l'insuline les jours précédents et dont la glycémie avoisinait des taux normaux; chez les 5 autres animaux l'hyperglycémie n'est notée que dans 3, 2 ou un seul des territoires. Dans un cas, alors que la glycémie artérielle avait baissé de 0,46 p. 1000, les glycémies porte et sus-hépatique se sont élevées l'une de 0,36 p. 1000, l'autre de 0,50 p. 1000. La quantité d'insuline ne paraît pas intervenir, du moins à partir d'une certaine dose; il en est de même de la voie d'introduction porte ou jugulaire.

c) Le *glycogène hépatique et musculaire.*

Le *glycogène hépatique* augmente chez 7 animaux; les taux d'augmentation montent de 24 à 193 p. 100; 6 fois il diminue; le taux d'abaissement fut de 8 à 20 p. 100. Une fois il commença par augmenter au bout de 2 heures de + 22 p. 100 pour tomber au bout de 3 h. 30 à — 80 p. 100 du taux initial.

L'augmentation du glycogène est donc fréquente ; elle peut être importante, mais elle est loin d'être constante. Nous pouvons remarquer qu'il est curieux de constater une augmentation du glycogène dans un délai aussi rapide que celui où nous avons expérimenté.

Le *glycogène musculaire* ne subit que peu de variation pendant l'action de l'insuline de — 1,30 à — 36 p. 100.

Il existe une indépendance évidente entre le comportement du glycogène, *variable* et celui des glycémies qui est *constant* et se règle toujours quoi qu'il advienne au glycogène, par une hypoglycémie.

3° Recherches sur le chien inanitié.

Nos animaux étaient soumis à un jeûne de 6 à 47 jours. Nous reviendrons plus loin sur l'état des glycémies et du glycogène à la suite de cette inanition. Nous ne nous occuperons ici que des effets de l'insuline.

1. — Le jeu des glycémies pendant l'hypoglycémie insulinique (430, 441).

Le chien inanitié réagit à l'insuline exactement de la même façon que le chien normal, à de petites différences près. Il s'agit surtout de différences d'amplitude : l'injection d'insuline triple les écarts entre glycémie sus hépatique et glycémie artérielle au lieu de les doubler comme chez le chien normal, mais le sens général de son action est le même.

La baisse glycémique se fait sentir sur tous les territoires simultanément. Les décalages entre les glycémies du circuit périphérique et les glycémies du circuit hépatique s'amplifient. Il existe une hyperglycémie insulinique immédiate quasi constante, on note parfois des hyperglycémies dissociées.

2. — Le glycogène hépatique et musculaire pendant l'hypoglycémie insulinique (430, 434).

Le chien inanitié, même pendant 31 jours, peut conserver encore une quantité importante de glycogène hépatique et musculaire. Il existe de grandes variations individuelles. Comme chez le chien normal, l'insuline détermine un abaissement très marqué du glycogène hépatique et une chute légère du glycogène musculaire.

4° Recherches sur le chien inanitié et phlorizosidé (430, 436, 437, 444).

On obtient ainsi comme nous le verrons plus loin une disparition presque complète du glycogène du foie et un abaissement net du glycogène du muscle. Que fait l'insuline chez des chiens ainsi privés de glycogène?

A. — Effets de l'insuline sur la glycosurie phlorizosidique.

L'insuline à dose relativement élevée, chez les chiens phlorizosidés et dont le glycogène hépatique a en grande partie disparu, provoque sur le sucre urinaire quatre fois une hausse nette; trois fois une diminution (dont 2 fois très légère), deux fois un effet nul. Chez deux chiens dont la vessie a été vidée après la première prise et pour lesquels il ne saurait y avoir d'erreur d'appréciation possible, une fois il y a eu baisse, une fois effet nul.

On peut donc conclure que l'insuline a un effet variable sur la glycosurie phlorizosidique chez le chien normal; si parfois elle l'abaisse, le plus souvent elle l'élève, même lorsque le glycogène hépatique est bas et qu'il existe de l'hypoglycémie. On pourrait se demander si l'insuline n'empêche pas ce corps (phlorizoside) de continuer à produire son effet, mais les élévations de la glycosurie après l'injection d'insuline ne plaident pas en faveur de cette hypothèse.

B. — Jeu des glycémies pendant l'hypoglycémie insulinique.

Tous les animaux ont subi une chute nette de la glycémie dans tous les territoires.

Circuit hépatique. — La glycémie sus-hépatique reste la plus élevée de toutes les glycémies, l'écart entre les glycémies sus-hépatique et artérielle a doublé. Nous retrouvons là le même phénomène que chez le chien normal ou le chien dépancréaté traité par l'insuline.

La glycémie porte cesse d'être toujours la plus basse de toutes les glycémies, mais elle reste inférieure à la glycémie sus-hépatique, l'écart moyen entre les deux glycémies étant sensiblement le même avant et après l'injection d'insuline.

Circuit périphérique. — La glycémie artérielle s'abaisse, l'écart sus-hépatique-artériel s'accroît; la glycémie cave s'abaisse également mais les différences entre la glycémie artérielle et la glycémie veineuse s'atténuent.

Hyperglycémie insulinienne immédiate. — 7 fois sur 9 elle se produit; elle peut être généralisée à tous les territoires vasculaires mais elle peut aussi être dissociée.

C. — Le glycogène hépatique et musculaire pendant l'hypoglycémie insulinique.

Le jeûne, suivi d'injection de phlorizoside, détermine un abaissement considérable du glycogène du foie et du muscle, plus intense encore que celui trouvé après la dépancréatation.

Sous l'influence des injections d'insuline, le glycogène hépatique se relève très rapidement 5 fois sur 7, le glycogène du muscle, au contraire s'abaisse encore 5 fois sur 7. Le taux d'insuline injecté ne paraît jouer aucun rôle dans l'éclosion du phénomène (du moins à partir d'une certaine dose). L'élévation du glycogène hépatique est très marquée, la baisse du glycogène musculaire est relativement légère. Mais ce double phénomène n'est pas constant.

II. — *ÉTUDE DES VARIATIONS DU GLYCOGÈNE HÉPATIQUE ET MUSCULAIRE SECONDAIRES A DES INJECTIONS RÉPÉTÉES D'INSULINE*

Nous avons refait les expériences précédentes chez des chiens soumis à un régime constant que nous avons traités pendant plusieurs jours par des injections bi ou triquotidiennes d'insuline.

Nous examinons leur glycogène 15 à 24 heures après la dernière injection d'insuline, puis nous refaisons une injection d'insuline et examinons ensuite le glycogène 3 heures après.

Nous pouvons ainsi, chez le même animal, étudier les effets tardifs et précoces des injections d'insuline.

Les prélèvements du foie destinés à étudier les variations tardives étaient effectués en dehors de toute hypoglycémie.

A. — Chien normal (448, 498).

1° Le *glycogène hépatique*, sous l'influence d'injections répétées d'insuline pendant plusieurs jours, non seulement ne subit aucune augmentation, mais présente au contraire une *baisse manifeste*; cette baisse est particulièrement marquée, elle dépasse de beaucoup celle que nous avons constatée peu d'heures après l'injection d'insuline dans nos précédentes expériences. Le phénomène n'est cependant pas absolument *constant* puisque, chez un de nos 4 animaux, le taux du glycogène hépatique n'a pas varié; dans ce cas, le foie ne renfermait avant l'expérience qu'un taux relativement peu élevé de glycogène. Chez ces animaux dont le glycogène est abaissé à la suite d'injections répétées d'insuline, une nouvelle injection d'insuline détermine une chute encore plus marquée de ce corps.

On peut donc conclure que, chez le sujet normal, l'*insuline non seulement ne provoque pas une recharge du foie en glycogène, mais qu'elle le vide de cette substance.* Nous retrouvons ici le phénomène constaté antérieurement d'un manque complet de

parallélisme entre l'état du glycogène hépatique et l'état de la glycémie. Des glycémies normales pouvant correspondre à des chiffres bas de glycogène; des glycémies identiques répondant à des chiffres de glycogène très différents.

2° Le *glycogène musculaire*, à la suite d'injections répétées d'insuline, s'est effondré dans deux cas, il s'est relevé dans un troisième. Dans celui-ci, le chiffre initial du glycogène musculaire était peu élevé. *On ne peut donc dire ici encore que l'insuline favorise la recharge du muscle en glycogène*; il n'y a aucun parallélisme entre les modifications du glycogène du foie et du muscle.

Les conclusions énoncées dans nos précédentes notes touchant les *variations précoces* du glycogène du foie et du muscle sous l'influence des injections d'insuline *restent encore vraies en ce qui concerne les variations tardives* à la suite d'injections répétées d'insuline. On constate dans l'une et l'autre éventualités un abaissement du glycogène du foie et du muscle, mais les différences sont beaucoup plus marquées après les injections répétées.

Quant aux *variations précoces* — après des injections multiples et prolongées — elles se chiffrent par une diminution du glycogène hépatique et musculaire mais les différences sont beaucoup plus marquées après les injections répétées qu'après une seule injection.

B. — Chien dépancréaté (456, 498).

Variations tardives. — L'insuline, chez les chiens dépancréatés, injectée à la dose de 30 unités chaque jour, pendant 5 jours, n'amène pas un relèvement notable du *glycogène hépatique* des animaux examinés tardivement, 17 à 19 heures après la dernière injection d'insuline; *celui-ci reste bas*. Quant au *glycogène musculaire*, il apparaît sensiblement normal, plutôt inférieur à la normale. Le taux du glycogène hépatique et musculaire paraît sensiblement identique à celui des animaux dépancréatés, non traités par l'insuline. tout au plus pourrait-on noter une certaine élévation du glycogène du foie, mais celle-ci n'est pas intense et elle est même discutable, étant donnée la fréquence des variations individuelles.

Variations précoces. — Nous obtenions des résultats comparables à ceux que nous avons signalés antérieurement; le glycogène hépatique peut augmenter mais cet effet est inconstant; quant au glycogène musculaire, non seulement il n'augmente pas, mais il s'abaisse. Le taux du glycogène hépatique et musculaire est indépendant du taux de la glycémie.

Les variations sont inconstantes et se font dans un sens différent d'un sujet à l'autre.

Le résultat de ces expériences est en tout cas assez inattendu. Le traitement insulinique permet une survie presque indéfinie de l'animal dépancréaté. Or il ne paraît pas que sous son influence le glycogène hépatique augmente sensiblement; en tous cas il ne revient pas à la normale. Sans doute certains expérimentateurs comme Hedon ont constaté des augmentations; cela prouve que l'action de l'insuline en ce qui concerne le glycogène est variable; du reste chez certains de nos animaux le glycogène avait augmenté de 0,23 à 0,60.

De plus le fait de retrouver chez un chien dépancréaté traité par l'insuline un glycogène relativement relevé, n'indique pas nécessairement que l'insuline a augmenté le glycogène; car certains chiens dépancréatés même sans insuline conservent un glycogène encore élevé. Le fait montre l'importance du prélèvement du foie avant l'injection d'insuline.

III. — *LES INJECTIONS D'INSULINE COMBINÉES A L'INJECTION ET A L'INGESTION DE GLUCOSE ET DE SACCHAROSE (476, 498).*

Les divergences qui existent touchant l'action de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire ont attiré depuis longtemps l'attention des expérimentateurs. Cokrill a montré que le choix de l'animal avait une grosse importance et que les réactions étaient différentes, notamment chez le chien, la souris, le furet et chez le lapin; tout récemment il a noté chez l'opossum une baisse du glycogène hépatique. Frank, Hartmann et Nothmann ont, de leur côté, prétendu que cette discordance tenait d'une part à l'emploi

de trop fortes doses d'insuline et, d'autre part, à ce qu'on avait négligé de donner à l'animal du glucose en même temps que l'insuline. C'est également l'opinion de Geelmuyden et celle de Hoet, qui considèrent la discussion comme close : l'insuline déterminerait toujours pour eux même chez l'animal normal, *une élévation du glycogène*. Nous avons tenu à reprendre nos expériences avec notre technique habituelle. en utilisant le chien, et en faisant état des deux facteurs expérimentaux précédents.

A) *Étude chez le chien normal. — Technique.* — Nous avons expérimenté sur le chien, faisant en sorte d'utiliser des doses d'insuline en général peu élevées : 15 unités chez un chien de 20 kilogrammes, soit 3/4 d'unité par kilogramme, et, si on compare ces doses à celles données à un lapin de 2 kilogrammes, cela ferait 1,5 unité, dose véritablement minime. Les animaux, en même temps qu'ils étaient traités par des injections d'insuline, recevaient du glucose par la bouche, par le duodénum ou par la voie intraveineuse. Nous avons varié du reste les conditions expérimentales pour répondre aux diverses objections de Geelmuyden.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

On n'obtient dans la majorité des cas qu'*un abaissement du glycogène hépatique*; sur six animaux deux seulement ont présenté une élévation du glycogène hépatique et une augmentation du glycogène du muscle. L'augmentation du glycogène du foie n'est dans ces deux cas nullement supérieure à celle constatée chez des chiens normaux traités de même façon, mais sans insuline.

B) *Étude chez les chiens dépancréatés.* — a) *Action éloignée.* — Nos chiens dépancréatés sont traités par des injections bi-quotidiennes d'insuline (10 unités) combinées avec l'administration de doses assez fortes de glucose (40 gr.). Nos animaux ne reçoivent ni sucre ni insuline le dernier jour. Sept chiens sont ainsi traités pendant 3 à 4 jours. *Tous ont présenté une chute très notable de leur glycogène hépatique* : 5,69 à 1,76 — 3,62 à 0,12 — 6,24 à 0,15 — 6,27 à 0,27 — 2,55 à 1,63. Les chiens à glycogène hépatique bas présentent une glycémie élevée : mais l'insuline agissait chez eux car nous avons constaté qu'elle modérait l'hyperglycémie provoquée. On pouvait donc conclure que le traitement

insuline-glucose ne provoquait pas chez eux la mise en réserve prolongée de glycogène dans le foie.

b) *Action immédiate.* — Afin de mettre l'animal dans des conditions expérimentales identiques, avant de les dépancréater, nous leur injections dans les veines une dose de glucose déterminée; le dernier jour de l'expérience, nous leur injections dans les veines la même dose de glucose. Nous prélevions le foie un temps identique après l'injection de glucose dans les deux cas; en sorte que l'état de l'animal ne différait au début et à la fin de l'expérience que parce que, dans la deuxième phase, l'animal n'avait plus de pancréas et recevait une injection d'insuline. Or, chez tous nos animaux, nous avons constaté une baisse de glycogène, sauf chez un où il n'avait pas bougé.

Chez 4 animaux nous avons étudié le glycogène hépatique avant la dépancréatation après des injections multiples d'insuline (variations tardives) et après la dernière injection d'insuline (variations précoces).

Nous avons constaté *une baisse du glycogène hépatique* (variations tardives et précoces).

Quant au glycogène musculaire il *ne bouge pas*; il semble donc que pour lui les injections insuline glucose ont permis au glycogène de garder le même chiffre avant et après la dépancréatation. Mais nos expériences sont en ce qui concerne le muscle trop peu nombreuses.

Conclusions. — Chez les chiens normaux ou dépancréatés traités par des injections d'insuline à dose moyenne combinées à l'ingestion de glucose, les modifications du glycogène hépatique se font dans des sens variables et se jugent le plus souvent *plutôt par un abaissement qu'une élévation.*

IV. — *ÉTUDE DES FORTES DOSES D'INSULINE CHEZ LES CHIENS NORMAUX ET DÉPANCRÉATÉS (477, 498).*

La dose d'insuline variait entre 200 et 600 unités pour des chiens de 11 à 22 kilogrammes (20 à 30 unités par kg.).

1° *Jeu des glycémies.*

Les fortes doses d'insuline sont en général bien supportées par l'animal; elles provoquent des *baisses de glycémie* qui ne sont pas sensiblement beaucoup plus fortes qu'avec des doses moyennes. Il existe à ce point de vue de grosses différences individuelles. Bien qu'il s'agisse d'injections intraveineuses, il est remarquable de noter que la baisse glycémique, si elle est souvent plus forte, commence *plus tardivement* qu'avec des doses moyennes. L'*effet de l'insuline n'est donc pas exactement proportionnel à la dose*; c'est un fait sur lequel l'un de nous avait déjà insisté avec Desgrez et Bierry pour les doses petites et moyennes et qui montre tout ce qu'a d'inexact et de conventionnel l'unité d'insuline prise comme mesure.

2° *Glycogène hépatique et musculaire.* — A la suite d'injection de très hautes doses d'insuline, associée ou non à l'injection de glucose, le *glycogène du foie s'abaisse instantanément*, le *glycogène du muscle ne varie pas ou très peu.* La chute du glycogène peut être considérable, mais elle n'est souvent pas plus marquée que celle obtenue avec des doses d'insuline plus de dix fois plus faibles.

Nous avons étudié chez le même animal à plusieurs jours d'intervalle, l'effet sur le glycogène de doses faibles et de doses plus de dix fois plus fortes. *La dose faible produit un effet nettement plus accusé.*

Si comme le prétendent certains auteurs, les grosses doses agissaient en intoxiquant l'animal, on ne comprendrait pas qu'une dose de 1 à 2 unités par kilogramme d'animal produise des effets identiques sinon plus marqués qu'une dose de 30 unités par kilogramme.

V. — *CONCLUSIONS GÉNÉRALES*

De cette longue étude concernant l'action de l'insuline sur le glycogène hépatique, nous pouvons conclure que :

1° L'insuline détermine un effet constant, l'*hypoglycémie*, un

effet variable : la *modification du glycogène hépatique* pouvant se faire dans des sens différents. Il n'est donc pas possible de rapporter l'effet constant, l'hypoglycémie, au phénomène inconstant, les modifications du glycogène hépatique et musculaire. Il s'agit là de deux phénomènes indépendants.

2° L'insuline agit *très rapidement* sur le glycogène; cette action se juge le plus souvent chez le sujet normal par un abaissement. Chez le sujet dépancréaté et phlorizosidé, on constate parfois une élévation, mais celle-ci serait inconstante chez le chien dépancréaté.

3° L'adjonction de glucose à l'insuline ne permet pas une accumulation de glycogène dans le foie et le glycogène musculaire varie moins que le glycogène hépatique.

4° Un foie privé de glycogène, qu'on injecte ou non de l'insuline à l'organisme auquel il appartient, continue à fabriquer du sucre.

L'*action de l'insuline sur le glycogène n'a donc qu'une importance très secondaire et ne peut expliquer ni l'hypoglycémie insulinique ni l'action de l'insuline en général.*

Cette étude de l'action de l'insuline sur le glycogène nous a conduit à une étude très approfondie du rôle du foie et du glycogène dans le métabolisme hydrocarboné.

III. — **DE LA GLYCOGÉNÈSE (429, 430, 431, 437, 438, 441, 469, 470, 472, 473, 498, 499).**

Le phénomène de la glycogénèse découvert et si magistralement décrit par Claude Bernard comprend une double phase.

1° *Le foie emmagasine du sucre sous forme de glycogène.*

2° *Le foie fabrique du sucre en retransformant le glycogène en glucose.*

Nous allons successivement exposer le résultat de nos recherches portant sur ces deux fonctions du foie. Nous ne prétendons nullement au cours de nos modestes travaux, vouloir apporter une critique si faible soit-elle de l'œuvre géniale de

Claude Bernard. Mais nous estimons que ce n'est en rien manquer au respect dû à l'immortel physiologiste que de tâcher d'aborder nous-même à notre tour, en utilisant les techniques modernes plus perfectionnées, le problème de la glycogénèse que Claude Bernard a découvert mais auquel il n'a jamais prétendu avoir donné de solution définitive. Nous n'avancerons donc qu'avec une extrême prudence et nos conclusions seront toujours étayées sur des faits longuement et patiemment étudiés. Claude Bernard n'a-t-il pas lui-même écrit qu'un *fait bien observé conserve en lui-même toute sa valeur.*

Nous voudrions dès le début de cette exposition insister sur un phénomène déjà entrevu par Claude Bernard, signalé par Otto, Kulz, Pfluger, etc. : c'est l'inégale teneur du foie en glycogène de deux animaux différents soumis aux même influences biologiques. Cette constatation d'une importance capitale entache d'erreur toutes les expériences qui ont été effectuées en prenant des animaux de contrôle. Pour obvier à cet inconvénient, nous prélevons du foie avant toute expérience et si possible sur plusieurs lobes.

Pour le muscle, nous utilisons un muscle symétrique de la patte postérieure.

Quant aux glycémies porte et sus-hépatique, nous avons pu au moyen d'une technique spéciale recueillir directement le sang dans la veine porte et la veine sus-hépatique.

Les dosages de sucre ont été effectués par la méthode de Bertrand et par la méthode de Baudouin.

Glycogène du foie et du muscle chez le chien normal. État des glycémies porte et sus-hépatique et du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal (429, 431, 441).

Nous nous sommes assuré tout d'abord de l'état de la glycémie porte et sus-hépatique et du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal.

Le dosage du glycogène a été effectué par la méthode de Pfluger légèrement modifiée et celle de Margaret Kerly.

La glycémie porte est d'une façon très générale la *plus basse de toutes les glycémies.* Toujours inférieure à la glycémie sus-hépatique, elle est, en général, inférieure à la glycémie artérielle et à la glycémie cave inférieure.

Dans toute étude portant sur le glycogène hépatique et musculaire, le prélèvement d'un témoin est indispensable avant l'expérience; les différences individuelles sont beaucoup trop marquées pour permettre de tirer une conclusion quelconque de l'étude du glycogène après une agression expérimentale, sans témoin préalable.

Les causes d'erreur sont nombreuses et tout en s'efforçant de les éviter, on ne pourra attacher de valeur qu'à des différences marquées et se reproduisant dans le même sens chez un nombre important d'animaux expérimentés.

Première phase.

I. — *LE FOIE EMMAGASINE DES GLUCIDES SOUS FORME DE GLYCOGÈNE*

Nous nous sommes posé la question : « L'apport de sucre au foie détermine-t-il toujours et en abondance la formation du glycogène? »

Nos expériences ont porté sur les faits suivants :

A. — Chiens normaux nourris avec de fortes doses de glucides (429, 470, 473, 498).

1° *Un animal normal reçoit dans sa ration mixte et constante journalière des doses élevées de glucose ou de saccharose pendant un long laps de temps.*

Étude des glycémies. — La glycémie n est pas modifiée de façon durable, sauf si l'administration de grosses doses de saccharose est très prolongée.

La glycémie porte est toujours la plus basse et la glycémie sus-hépatique est toujours plus élevée que la glycémie porte ; la glycémie sus-hépatique étant soit la plus élevée de toutes les glycémies, soit sensiblement égale à la glycémie artérielle.

Étude du glycogène. — L'augmentation du glycogène surtout après l'ingestion très prolongée de sucre peut être notable au niveau du foie, légère au niveau du muscle. Mais il s'agit là *des faits qui ne sont nullement constants.*

2° *Un animal reçoit dans un temps limité une forte dose de sucre* (glucose-lévulose).

Nous avons utilisé pour le sucre la voie veineuse, la voie gastrique et surtout la voie intraduodénale.

État des glycémies (14 chiens). — Le prélèvement a été effectué entre 1 et 3 heures après l'injection. La glycémie s'est élevée dans tous les territoires mais cette montée glycémique est très variable comme importance d'un animal à un autre.

La poussée hyperglycémique est terminée au bout de 6 heures, elle persiste au bout de 3 heures.

La glycémie porte est de beaucoup la plus modifiée; elle est *constamment la plus élevée*, supérieure à la glycémie sus-hépatique. Il y a donc apport considérable de sucre au foie qui l'emmagasine puisque la glycémie sus-hépatique est très inférieure à la glycémie porte.

Étude du glycogène (6 chiens).

Le glycogène hépatique s'accroît le plus souvent mais pas *constamment.* Cet accroissement paraît fugace car existant dès 1 h. 40 après l'injection il a disparu 6 heures après. La lévulose produit également une augmentation du glycogène.

Le glycogène musculaire est augmenté dans 3 cas, diminué dans 2. Il n'y a pas parallélisme absolu entre le mode de réaction du foie et du muscle.

B. — Chien dont le glycogène est fortement abaissé. État des glycémies et du glycogène dans le jeûne prolongé (429, 430, 437, 499).

L'état des glycémies ne diffère en rien de la répartition glycémique normale.

Le glycogène hépatique, même au bout de 47 jours de jeûne, *n'est pas nécessairement très abaissé*. Des jeûnes de 36 jours ont donné un glycogène du foie de 1 gr. 69 et 1 gr. 29 p. 100, un jeûne de 32 jours, une glycosurie de 0 gr. 10. Deux chiens à l'inanition pendant 31 jours présentent l'un 1 gr. 47 de glycogène (le plus maigre) l'autre 0 gr. 10 (le plus gros). Cette persistance du glycogène à la suite des jeûnes très prolongés est importante à retenir.

Le glycogène musculaire s'abaisse mais reste relativement élevé. Les chiffres élevés du glycogène hépatique ne correspondent pas nécessairement aux chiffres les plus élevés du glycogène musculaire.

Étude des glycémies et du glycogène après l'injection de phlorizoside (429, 430, 437, 438. 472, 478).

L'inanition suivie d'injection de phlorizoside amène un effondrement des glycogènes hépatiques et musculaires. Malgré l'absence presque complète du glycogène hépatique et musculaire, la glycémie artérielle peut se maintenir normale.

La glycémie sus-hépatique reste toujours la plus élevée, la glycémie porte toujours plus basse que la glycémie sus-hépatique.

Ce fait a une importance considérable puisqu'il montre qu'un foie privé de glycogène fournit *du sucre* et que ce sucre ne lui est pas apporté par la veine porte. On pourrait objecter que l'artère hépatique intervient, mais la glycémie sus-hépatique est supérieure à la glycémie artérielle.

Effets des injections intraduodénales de glucose et de lévulose chez l'animal au jeûne prolongé (469, 472, 473).

État des glycémies (7 animaux).

La poussée hyperglycémique est beaucoup plus élevée que chez les chiens nourris normalement. La glycémie porte subit les plus fortes élévations; l'écart porte sus-hépatique est encore augmenté en même temps qu'il est inversé. La poussée hyperglycémique est non seulement plus forte mais plus prolongée dans tous les territoires.

Il semble donc qu'après le jeûne, bien que les glycémies soient peu modifiées, l'organisme soit dans un état spécial qui le fait réagir d'une façon particulièrement intense à l'injection intraduodénale de glucose; le sang porte se charge considérablement en glucose, tandis qu'il s'échappe du foie une quantité de glucose beaucoup plus faible que celle qui lui arrive.

Glycogène (6 chiens).

Quatre fois le glycogène augmente, deux fois il diminue. La quantité de glycogène formé est plus forte que chez le sujet normal. L'état d'inanition prolongée, sans faire disparaître le glucose du sang, rend le foie plus apte à en fabriquer. En tous cas la quantité de glycogène formée est trop faible pour expliquer l'écart entre les glycémies porte et sus-hépatique.

Effets des injections intraduodénales de glucose et de l'injection d'insuline chez le Chien phlorizosidé (469, 470, 498, 499)

Étude des glycémies (4 animaux). — Les élévations sont plus marquées que chez le chien normalement nourri; mais moins intenses que chez le chien au jeûne. La glycémie porte est la plus élevée, mais si la glycémie sus-hépatique est plus faible, la poussée hyperglycémique a toujours été fort nette.

Étude du glycogène. — Le chien privé de glycogène par l'injec-

tion de phlorizoside ne fait pas constamment de glycogène dans son foie après injection intraduodénale de glucose.

Le glycogène musculaire varie peu.

C. — Chiens dont le glycogène est fortement augmenté. Effets des injections intraduodénales de glucose.

État des glycémies. — Chez un animal dont le foie est très riche en glycogène, la veine porte reste la plus basse des glycémies porte et sus-hépatiques; l'écart entre ces deux glycémies est sensiblement le même que celui retrouvé chez l'animal privé de glycogène (phlorizoside).

La montée glycémique après injection intraduodénale de glucose se retrouve dans tous les territoires vasculaires, mais est particulièrement marquée dans la veine porte.

État du glycogène. — Le glycogène hépatique initialement très *élevé ne bouge pas* et cependant la veine sus-hépatique ne présente pas une poussée glycémique intense. Que devient donc le sucre emmagasiné par le foie?

D. — Conclusions.

Nous pouvons déduire des expériences précédentes que :

1° Quel que soit l'état du sujet, l'*ingestion du sucre n'est pas suffisante pour provoquer nécessairement une augmentation du glycogène hépatique et musculaire*, le fait avait déjà été entrevu par Claude Bernard lui-même.

2° Que les *modifications du glycogène hépatique et musculaire sont loin de se faire toujours dans le même sens.*

3° Que le glycogène ne paraît pas devoir *être la seule substance glucidique que le foie puisse mettre en réserve.*

Deuxième phase.

II. — LE FOIE TRANSFORME LE GLYCOGÈNE EN GLUCOSE

Claude Bernard a démontré que le foie fabriquait du sucre ; le foie est indispensable au maintien de la glycémie normale ; le fait ne saurait être discuté.

En est-il de même de son opinion concernant l'origine de ce sucre? Claude Bernard admet que ce sucre se forme aux dépens du glycogène (foie lavé, glycémie sus-hépatique).

Or il n'apparaît pas que Claude Bernard ait toujours dosé le glycogène d'une façon systématique avant et après la formation du sucre ; d'autre part les techniques de dosage étaient à ce moment-là assez rudimentaires. Pavy et surtout Seegen se sont élevés contre les conclusions de Claude Bernard. Seegen estime *que personne n'a démontré que le glycogène était la source et la seule source du sucre sécrété par le foie.*

Nos expériences nous permettent d'établir les faits suivants :

1° *La glycémie normale est très fixe, il en est tout autrement du glycogène hépatique.*

a) Il n'y a aucun rapport direct entre le taux de la glycémie et le taux du glycogène hépatique.

b) Le glycogène hépatique peut disparaître presque complètement et cependant la glycémie rester normale.

c) Le glycogène hépatique peut disparaître presque complètement, par la dépancréatation et la glycémie s'élever considérablement.

d) Le glycogène musculaire peut disparaître complètement en même temps que le glycogène hépatique, sans que la glycémie se trouve modifiée.

2° *La sécrétion du sucre par le foie ne saurait être contestée. Or elle est totalement indépendante de la quantité de glycogène* que cet organe peut renfermer. Nous avons multiplié les expériences chez le chien normal, inanitié, phlorizosidé, dépancréaté ; les résultats n'ont cessé d'être identiques.

3° *Si le glycogène représente l'étape nécessaire et obligatoire*

dans le métabolisme des glucides, l'hormone qui agit sur ce métabolisme, l'insuline, devrait intervenir d'une façon toujours identique pour rétablir une des phases troublées de ce métabolisme. Or l'*insuline détermine le plus souvent un abaissement, parfois plus rarement un relèvement du glycogène.*

III. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les conclusions que nous pouvons tirer de nos expériences sont les suivantes.

1° *Le foie peut fabriquer du glycogène.* Mais cette formation *ne résume pas à elle seule toute la mise en réserve glucidique du foie.* Il ne suffit pas de donner du glucose à un animal pour provoquer *certainement* une augmentation de son glycogène.

2° *Le foie fabrique du sucre mais cette sécrétion n'est pas due au moins exclusivement à la transformation du glycogène.* Cette dernière interviendrait peut-être pour une part mais qui ne doit être que légère. Il existe certainement *d'autres sources du sucre sécrété par le foie.* Le foie sans glycogène continue à fabriquer intensément du sucre. Quelles sont les sources de ce sucre. Nos travaux ne nous permettent pas encore de les indiquer avec certitude.

3° Quant au glycogène musculaire il *est plus fixe et moins sujet à des variations que le glycogène hépatique.*

Quel serait donc le rôle du glycogène?

Ici il ne s'agit plus de faits, mais d'*hypothèse.* Le glycogène, comme l'a montré Brault, se retrouve dans bien des tissus autres que le foie et le muscle, notamment dans les tissus jeunes ou en voie de prolifération active (néoplasme). Ne pourrait-on admettre que le *glycogène constitue pour les tissus doués d'une grande activité une modalité d'aliment permettant d'assurer à la cellule son plein fonctionnement.* Roger n'a-t-il pas insisté sur le rôle antitoxique du glycogène vis-à-vis de divers poisons.

La sécrétion constante du sucre et le maintien de la glycémie à un taux normal, constitue bien toujours cette fonction capitale du foie, découverte par Claude Bernard. *Mais nous ne pensons pas que cette fonction soit assurée par le glycogène.*

Cette conclusion est quelque peu révolutionnaire, nous appuyons notre conviction sur des recherches nombreuses et minutieuses et nous ne nous sommes décidé à publier ces travaux qu'après avoir multiplié les expériences et nous être efforcé d'éliminer les causes d'erreurs possibles.

IV. — SUCRE PROTÉIDIQUE (381, 481, 484, 487, 489, 490, 491, 495, 496).

Nous avons continué nos recherches sur le sucre protéidique dont nous avons été un des premiers à étudier avec Bierry, Mlle Levina, Bordet et Mlle Laurent les variations pathologiques. Bien que son existence même ait été contestée par certains, il a fait l'objet de nombreux travaux, notamment à l'étranger en Allemagne, en Autriche, en Angleterre au Japon.

Le sucre protéidique, son intérêt en physio-pathologie (381, 495).

Dans ces deux études d'ensemble, nous avons montré l'intérêt de son étude au point de vue normal et pathologique. La réalité de l'existence d'une copule hydrocarbonée susceptible d'être isolée par clivage dans la molécule des protéides du plasma sanguin ne saurait plus faire de doute, après les travaux effectués ces dernières années en France, en Allemagne, Autriche, Angleterre et Japon. Il s'agit très probablement d'un *complexe glucidique*; chez le cheval, Bierry a isolé un mannose d et un galactose d et un amino-hexose, la d-glucosamine. Il semble que des structures glucidiques différentes peuvent être observées dans les albumines provenant tout au moins de certaines espèces.

Nous rappelons les modifications du sucre protéidique que nous avons été les premiers à étudier : après injection d'adrénaline — dans le cancer, la tuberculose pulmonaire, le diabète, les néphrites, etc.

Variations du sucre protéidique après injection du glucose chez le chien normal (484).

Après administration de glucose dans le duodénum, on observe, chez le chien, d'importantes variations du taux du sucre protéidique dans le sang artériel et les divers sangs veineux; variations qui sont souvent de l'ordre de grandeur de celles observées pour le sucre libre. En particulier, les différences constatées dans les deux territoires vasculaires (intestin, foie) montrent le rôle de la glande hépatique, soit dans la formation (protéidoglycogenèse), soit dans la destruction (protéidoglycolyse) du sucre protéidique.

Parallèlement, nous avons constaté que les variations du glycogène pouvaient aussi se faire dans les deux sens, et que ces variations étaient parfois très faibles.

Le sucre protéidique chez le chien normal après injection de glucose et d'insuline (491).

Après administration du glucose et d'une dose convenable d'insuline, ou d'insuline seule, on observe, chez le chien normal, des variations importantes du taux du sucre protéidique. La sécrétion interne du pancréas est donc capable d'activer ou de ralentir soit la formation soit la destruction du sucre protéidique. Le rôle de cette hormone dans la glycorégulation est ainsi complété par l'étude du sucre protéidique.

Sucre protéidique chez le chien soumis au jeûne (489).

Chez les chiens soumis au jeûne prolongé, on peut constater une élévation considérable du taux du sucre protéidique qui peut devenir trois fois supérieur à celui du sucre libre.

Si on administre du glucose aux chiens soumis préalablement au jeûne, on constate des variations importantes du taux du sucre protéidique dans le sang des veines sus-hépatique et porte et dans le sang artériel, dans les heures suivantes.

Ces faits viennent encore souligner l'importance du sucre protéidique dans le cycle évolutif de la matière sucrée à travers l'organisme.

Phlorizoside et sucre protéidique (490).

Chez le chien, après injection de phlorizoside, on observe de fortes fluctuations du sucre protéidique dans le sang sus-hépatique, le sang porte et le sang artériel. Ces fluctuations du sucre protéidique sont parfois plus amples que celles du sucre libre. Chez les chiens phlorizosidés, les variations du sucre protéidique dans les plasmas porte et sus-hépatique sont d'un ordre de grandeur parfois bien supérieur à celui des variations du glycogène hépatique.

Le sucre protéidique chez les chiens dépancréatés (487).

Chez les chiens ayant subi l'ablation du pancréas et recevant des injections de glucose, ou de glucose et d'insuline ou d'insuline seule, on trouve des fluctuations importantes du taux du sucre protéidique dans les plasmas sus-hépatique, porte ou artériel. L'ordre de grandeur de ces variations est parfois très important et supérieur à celui des variations du glycogène hépatique ou musculaire. Ces résultats mettent en lumière la valeur du rôle joué par le sucre protéidique dans la glycorégulation. Ce dernier constitue bien une des formes alternantes sous lesquelles la matière sucrée se retrouve à plusieurs reprises dans son cycle évolutif à travers l'organisme animal.

Foie et sucre protéidique (481, 496).

Le plasma sanguin subit un remaniement dans le foie, il se fait une libération du sucre libre aux dépens du sucre protéidique (protéidoglycolyse). Etant donné la circulation intense qui a lieu à travers le foie, une mise en liberté de glucides de l'ordre signalé doit avoir un grand retentissement sur l'organisme.

D'autre part, le sucre protéidique peut se former dans le foie (protéidoglycogénèse).

Sans nul doute, l'animal dispose de plusieurs sources endogènes de sucre. Parmi les constituants de l'organisme capables d'engen-

drer des glucides, les protides sont considérés, à juste titre, comme les plus importants.

Amenés par nos propres expériences à conclure que le rôle du glycogène n'était pas aussi essentiel dans les processus de la glycorégulation qu'on l'admettait jusqu'ici, nous avons dû envisager d'autres formes d'évolution de la matière sucrée. Tout d'abord, nous avons recherché si divers organes ne renferment pas des réserves protidoglucidiques en voie incessante de transformation et si le sucre protéidique ne représente pas la forme circulante de ce sucre potentiel. Nous avons réussi à déceler avec H. Bierry la présence de telles substances génératrices de glucides dans divers organes, le foie en particulier.

Sans entrer dans les détails, nous dirons que nous avons appliqué, dans ces recherches, en les modifiant toutefois, les techniques utilisées pour l'obtention du sucre protéidique, à partir des protides plasmatiques. On obtient finalement un corps amorphe, blanc, soluble dans l'eau. Ce polyholoside, sur la nature duquel nous reviendrons, n'agit pas sur la liqueur Fehling, mais donne naissance, après hydrolyse acide à l'autoclave, à plusieurs oses réducteurs et, en particulier, à du galactose. Des recherches en cours permettront de fixer le nombre et la nature exacte des glucides constituants.

Nous proposons de désigner provisoirement ce polyholoside sous le nom de « *glucidogène* », pour le distinguer des autres formes, déjà connues, de la matière sucrée, renfermées dans l'organisme. Le « glucidogène » a été rencontré dans le foie du chien et du cheval, et parfois en quantité appréciable.

Sucre protéidique dans l'occlusion intestinale expérimentale (400)

Nous avons montré avec Binet qu'on notait dans l'occlusion intestinale expérimentale une élévation du sucre libre et du sucre protéidique du sang. L'élévation du sucre libre est inconstante; par contre le sucre protéidique sauf dans les cas d'occlusion du gros intestin a subi une élévation constante qui est considérable.

V. — ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE (394, 396, 397, 398, 402).

Action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal (394).

1° *La folliculine a une action sur la glycémie.*

2° Cette influence se manifeste surtout nettement avec les injections intramusculaires d'extraits huileux ; les extraits aqueux, même en injections intraveineuses, paraissent moins actifs.

3° *L'hyperglycémie provoquée a été, d'une façon générale, atténuée par la folliculine chez le chien, exagérée chez les chiennes,* soit surtout dans son amplitude, soit dans sa durée.

4° *La tendance hyperglycémiante* de la folliculine se retrouve dans son action sur la glycémie à jeun, et peut aboutir à des *hyperglycémies* importantes et prolongées, mais sans règle absolue.

5° Les effets sont sujets à des *variations individuelles incontestables.* On peut en chercher l'explication soit dans la période du cycle génital pendant laquelle est faite l'injection, soit dans le mode individuel de réaction glycémique de chaque animal.

Insuline, folliculine et glycémie chez le chien normal (396).

La folliculine et l'insuline ont des effets antagonistes sur la glycémie. La folliculine freine l'action de l'insuline. Chez l'animal à jeun, elle diminue son effet hypoglycémiant : chez le chien ou la chienne en état d'hyperglycémie alimentaire la folliculine empêche l'insuline de réduire dans ses proportions habituelles, la poussée initiale hyperglycémique consécutive à l'injection de glucose et retarde sans la supprimer. le plus souvent l'hypoglycémie tardive due à l'insuline.

Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes dépancréatées (398).

1° *L'action de la folliculine sur la glycémie n'est pas sensiblement modifiée par l'ablation partielle du pancréas.*

2° *Chez les chiennes complètement dépancréatées*, au contraire, on observe dans la majorité des cas, après l'injection de folliculine, une *hyperglycémie plus importante*, plus ample et plus prolongée que chez la chienne normale.

3° Cependant, chez certains de ces animaux, l'hormone folliculaire détermine, au contraire, *une hypoglycémie passagère.*

4° Chez un même animal, l'action de la folliculine n'est pas la *même avant et après la pancréatectomie*. Celle-ci inverse le type de la réaction glycémique à la folliculine.

5° Ces expériences nous permettent de concevoir de la façon suivante les rapports réciproques entre l'insuline et la folliculine.

I. — En l'absence de toute sécrétion d'insuline : *a*) la folliculine peut déterminer des modifications importantes de la glycémie : l'insuline n'est donc pas nécessaire à son action; *b*) la folliculine peut imprimer aux taux du sucre sanguin des réactions différentes — d'élévation ou de diminution, — le sens de ces réactions dépend donc de facteurs autres que l'insuline, et qui sont encore à déterminer; *c*) par conséquent, l'insuiine n'est nécessaire ni à l'existence ni au sens des réactions glycémiques déterminées par la folliculine.

II. — Néanmoins, l'insuline, lorsqu'elle est présente, exerce une influence certaine sur ces réactions, puisque la suppression du pancréas suffit à les inverser. Ce fait laisse à penser que le caractère et le sens des effets produits dans des conditions normales par une hormone sur la glycémie doivent dépendre d'un équilibre déterminé entre les sécrétions internes susceptibles d'intervenir dans la régulation glycémique.

Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes ovariectomisées (397).

L'ablation des ovaires modifie d'une façon sensible la réaction de l'organisme à la folliculine au cours de l'hyperglycémie provoquée. Chez la femelle normale, nous avons montré que la folliculine déterminait le plus souvent une accentuation de la poussée hyperglycémique. Chez la femelle castrée on peut synthétiser l'action de la folliculine de la façon suivante : 1° la poussée initiale hyperglycémique est nettement diminuée dans la moitié des cas, exagérée dans l'autre; si nous nous en tenons aux deux animaux étudiés comparativement avant et après ovariectomie, la diminution dans la poussée hyperglycémique est constante; 2° on voit apparaître dans 6 cas sur 7 une hypoglycémie tardive (après 5 heures), que l'ingestion seule de glucose n'avait pas provoquée au même degré et qui est tout particulièrement nette chez les animaux observés avant et après castration.

Il semble donc que l'ovariectomie apporte une modification dans le mécanisme de la régulation glycémique. On considère habituellement que l'ingestion du glucose chez l'animal normal détermine secondairement un afflux de sécrétion insulinique; chez l'animal castré, on peut admettre que l'introduction de folliculine sollicite plus vivement cette sécrétion secondaire d'insuline. Il y aurait là un effet d'interaction des hormones.

De l'influence réciproque de la folliculine et de l'insuline sur la glycémie des chiennes ovariectomisées (402).

L'ovariectomie paraît modifier la réaction de l'organisme à l'insuline et à la folliculine. Chez trois chiennes, la folliculine a exercé sur l'insuline un effet diamétralement opposé à celui que nous avons constaté chez la chienne normale, en ce sens qu'elle a *exagéré* l'effet hypoglycémique de l'hormone pancréatique, fait d'autant plus intéressant que celle-ci n'avait eu, chez ces trois animaux, que des effets atténués.

Inversement chez deux autres chiennes, la folliculine a eu vis-à-vis de l'insuline le même effet que chez la chienne normale, c'est-à-dire qu'elle a restreint son pouvoir hypoglycémiant; or il est curieux de constater que chez ces deux animaux l'insuline était précisément douée d'une très grande activité.

L'injection simultanée de folliculine et d'insuline révèle donc, chez la chienne ovariectomisée, deux types de réactions opposés suivant les réponses préalables de l'animal à l'injection d'insuline. On peut par conséquent admettre que, dans l'organisme, un certain équilibre entre les deux hormones doit intervenir sur la régulation glycémique.

VI. — LÉSIONS DÉTERMINÉES AU NIVEAU DU FOIE ET DE LA RATE PAR LA PANCRÉATECTOMIE (375).

Nous décrivons avec Millot trois ordres de lésions hépatiques. *a*) Nous avons constaté la disparition complète ou presque complète du glycogène hépatique avec des vestiges parfois au niveau de la zone périportale, *b*) une surcharge considérable de graisse; *c*) la présence d'une assez grande quantité de pigment biliaire avec mottes de pigment ocre donnant la réaction du fer au bleu de Prusse dans les cellules de Kupffer. Nous n'avons pas retrouvé ni constaté d'autres lésions cellulaires.

Au niveau de la rate on constate des images de désintégration globulaire — des mottes de pigment ocre, une certaine tendance à la sclérose.

On constate dans les ganglions voisins des signes d'une activité hématolytique anormale, très marquée.

REIN

Le Rein a continué à faire l'objet de notre part de recherches multiples.

I. — TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET EXPÉRIMENTALE PHYSIOLOGIE DES REINS (407).

Nous avons publié dans le *Traité de physiologie normale et pathologique* de Roger et Binet un article de 700 pages sur la physiologie des reins. Nous avons insisté plus particulièrement sur l'histophysiologie et sur les théories de la sécrétion rénale qui ont fait l'objet de notre part de recherches originales. Nous citerons également les chapitres concernant la ligature des vaisseaux rénaux et les néphrotoxines.

Ce livre constitue une mise au point que nous espérons complète sur la physiologie des reins qui a fait l'objet dans ces trente dernières années de travaux très importants.

LE GLYCOGÈNE DU FOIE ET DU MUSCLE CHEZ LE CHIEN NÉPHRECTOMISÉ (481).

La suppression de la sécrétion rénale par néphrectomie double ne modifie que peu la glycémie; par contre elle abaisse le plus souvent considérablement le glycogène hépatique et musculaire; l'injection de phlorizoside à ces animaux ne modifie pas les réactions précédentes.

II. — TRAVAUX DE CLINIQUE ET DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Étude de quelques syndromes rénaux (461).

Nous avons relaté dans un livre l'ensemble de nos recherches en même temps qu'une mise au point générale portant sur certains syndromes rénaux : l'*albuminurie*, les *œdèmes rénaux*, la *tension artérielle dans les néphrites* — la *réserve alcaline* et l'*acidose rénale* dans les néphrites — le *rôle du rein en pathologie rénale*, la *néphrose lipoïdique*.

A. — LES CHLORURES DANS LES NÉPHRITES L'HYPOCHLORÉMIE (393, 403, 408, 424, 425, 426, 427, 433, 453, 458, 461, 462).

Cette question a fait l'objet de notre part d'un très grand nombre de travaux.

En 1903, dans un article relatif à l'étude expérimentale de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal (*Semaine Médicale*, 23 septembre), nous avions longuement discuté, avec Castaigne, le rôle de l'hypochloruration sur la sécrétion rénale ; nous relations à ce sujet des expériences personnelles sur l'animal et une observation clinique. Dans d'autres publications en 1903 (*Archives de Médecine expérimentale*), dans notre thèse 1905, nous avons étudié le rôle de NaCl et de l'hypochloruration. Nous proposions à ce sujet une théorie de l'*osmonocivité* qui peut être critiquable, mais qui cependant montre que nous nous étions déjà préoccupé de la question.

J'ajoute qu'en 1913 André Weill dans sa thèse publiait une observation montrant qu'après un régime chloruré le chiffre de la constante d'Ambard s'abaissait. Widal, André Weill et Pasteur Vallery-Radot notaient l'influence des régimes déchloruré ou chloruré sur le taux de l'azotémie. Romalo et Dumitresco constataient la baisse de l'azotémie sous l'influence d'injections intraveineuses ou d'administration par voie buccale de chlorure de sodium. Cas-

taigne publiait deux observations relatant « l'abaissement trompeur de l'azotémie au cours de néphrites à la suite d'un régime chloruré produisant de l'hydrémie sanguine ». Pasteur Vallery-Radot, dans sa thèse (1918) *posait nettement le problème* de l'atténuation de l'azotémie dans certaines néphrites à la suite d'un régime chloruré et il concluait ainsi : « Deux causes interviennent pour faire baisser l'urée sanguine pendant la chloruration : l'hydrémie et l'augmentation de la perméabilité de l'urée. L'hydrémie détermine une baisse fictive de l'urée sanguine; l'augmentation de la perméabilité, une baisse réelle. »

En janvier 1928 Léon Blum et Grabar étudient *chez les diabétiques* la carence de NaCl dans l'acidose; ils posent la question de savoir si la carence de NaCl n'intervient pas également dans certaines néphrites mais *ils ne rapportent aucune observation à ce moment.*

Nous avons été *les premiers* à publier le 20 juillet 1928 la première observation longuement détaillée d'*hypochlorémie* chez un néphrétique azotémique dont la rechloruration progressive fit disparaître l'azotémie. Loin de nous la pensée de prétendre que nous ayons été les premiers à constater de l'hypochlorémie dans les néphrites; nous ne saurions oublier le travail d'Achard, Ribot et Feuillié de 1912 et 1913 mais ces auteurs n'avaient en but dans leur travail que de *constater l'existence de rétention chlorurée* tissulaire avec hypochlorémie; ces faits constituaient pour eux des arguments en faveur du rôle du facteur tissulaire dans l'œdème brightique.

La question qui nous occupe ici est *entièrement différente.* Depuis notre observation première, bien d'autres ont été publiées et par nous-même et par d'autres auteurs.

L'hypochlorémie se présente suivant des types différents : *hypochlorémie réductible de la période d'état des néphrites, hypochlorémie irréductible de la période terminale.*

Le point le plus délicat dans l'apparition de l'hypochlorémie, c'est d'arriver à reconnaître s'il s'agit d'une hypochlorémie avec hypochlorurie tissulaire ou d'une hypochlorémie avec rétention chlorurée.

Le régime de rechloruration n'est indiqué que dans le premier cas.

Nous montrons toute la difficulté du diagnostic et comment le clinicien peut arriver à l'établir; la chlorémie sanguine même globulaire, l'état du chlore céphalo-rachidien n'étant nullement l'image de la chlorurie tissulaire.

Nous discutons le rôle de l'hypochlorémie dans l'établissement de l'azotémie. Nous n'avons cessé de nous élever *contre la prétendue azotémie par manque de sel de Blum*; d'après cette théorie l'hypochlorémie serait la cause directe de l'azotémie, l'urée venant remplacer le NaCl déficient du sang, pour compenser l'abaissement de la concentration moléculaire. Mais une pareille interprétation se heurte à des objections graves d'ordre physico-chimique. Pour nous, l'azotémie est sous la dépendance du trouble rénal, l'hypochlorémie agissant simplement en aggravant l'état fonctionnel de l'organe; le rein, pour fonctionner normalement, doit renfermer une quantité optima de NaCl; si celui-ci se trouve en excès ou en défaut, le rein ne fonctionne plus normalement.

Les causes de l'hypochlorémie dans les néphrites sont multiples :

tantôt il s'agit d'une faute de régime;

tantôt de pertes de chlorures par les vomisssements et la diarrhée;

tantôt enfin le phénomène est exclusivement rénal.

Crises d'azotémie aiguë récidivantes.
Chlorures sanguins et réserve alcaline (393).

Il s'agit là de la première observation détaillée dans laquelle le sujet atteint d'azotémie à 1,64 et d'une hypochlorurémie à 4,10 au lieu de 6 grammes vit tous ces accidents et son azotémie disparaître par un régime rechloruré qui fit remonter le chlorure sanguin à son chiffre normal.

Néphrite chronique. Réserve alcaline.
Chlore sanguin et plasmatique (403).

Cette observation suscite une série de remarques intéressantes :

1° Nous assistons à une montée progressive de l'azotémie que

nous avons pu suivre par des dosages successifs pendant un an et demi; partant de 0,26 l'azotémie s'élève progressivement à 6 gr. 78 (xanthydrol).

2° La réserve alcaline qui était à 50 avec 0,72 d'urée sanguine descend à 45 avec 2,40, remonte à 58 avec 3,20 pour rester à 53 avec une azotémie qui s'élève progressivement. On peut donc dire qu'il n'y a chez notre malade aucun rapport direct entre la modification de la réserve alcaline et celle de l'azotémie.

La réserve alcaline reste sensiblement normale avec une azotémie qui s'élève progressivement.

3° Les chlorures du plasma baissent progressivement à mesure que l'azotémie s'élève, de 6,12 ils tombent à 4,83. On sait que le chiffre normal est de 6; il est de 6,12, 6,08 avec une azotémie de 1,55 et 2,40, il tombe à 4,83 avec une azotémie de 6,78.

4° Les chlorures des globules restent à un chiffre bas, le maximum atteint étant 2,35, alors que le chiffre normal est de 2,80. On ne peut certainement pas parler d'une teneur anormalement élevée des chlorures des globules; après avoir été à 2,10 avec une azotémie de 2,40 ils tombent à 1,86 avec une azotémie de 4 grammes et remontent à 2,35 avec une azotémie de 5,08 et à 2,27 avec une azotémie de 6,78;

5° Le rapport $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasmat.}}$ qui normalement avoisine 0,50 est franchement au-dessous de la normale.

6° Le sujet se déchlorure intensivement, car il s'alimente à peine et rejette par ses vomissements une dose de chlorures qui peut atteindre par litre 9,40; du reste, il n'élimine que très peu de chlorures par l'urine (0,30 à 0,50).

7° Si nous nous reportons à la formule d'Ambard, on peut admettre le schéma suivant :

$$\text{Azotémie élevée} - \frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasmat.}} > 0{,}50 - \text{Réserve alcaline basse.}$$

Ce schéma se trouve modifié du fait de l'hypochlorurémie : la réserve alcaline s'élevant alors.

Dans notre observation, nous trouvons le schéma suivant :

Azotémie élevée — $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasmat.}} < 0{,}50$ — Réserve alcaline normale.

On pourrait expliquer ces faits par l'hypothèse suivante. L'hypochloruration extrême déterminée chez notre malade par les vomissements aboutit à un chiffre très bas de chlorures dans le plasma 4,80 et dans les globules (2 gr. 27); le taux d'abaissement des chlorures globulaires étant proportionnellement plus marqué que celui du Cl. plasmatique.

La chute de la réserve alcaline se trouverait annihilée du fait de l'hypochloruration du malade: l'état normal de la réserve alcaline représentant ainsi chez notre malade une sorte d'élévation relative. Le rapport $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasmat.}}$, tout d'abord très bas, ne cesse de s'élever sans atteindre cependant le chiffre normal.

Quelle est la valeur de cette hypothèse? Nous nous refusons actuellement à l'envisager.

Nous désirons nous en tenir strictement à l'exposition des faits. L'azotémie s'est élevée progressivement à un chiffre important sans que la réserve alcaline se soit modifiée nettement. A mesure que l'azotémie s'accroissait, les chlorures plasmatiques diminuaient et les chlorures globulaires restaient à un taux très bas; l'abaissement très marqué, certains jours, des chlorures globulaires n'a amené aucune modification du chiffre de la réserve alcaline.

Il eût été intéressant, sans doute, de tenter de rechlorurer le malade, mais son état particulièrement précaire ne nous a pas permis de le faire.

8° Doit-on faire jouer un rôle à la dilution sanguine? L'examen réfractométrique montre un taux d'albumine du sérum de 72 avec une azotémie de 6 gr. 78, chiffre d'albumine sérique un peu abaissé sans doute, et qui ne saurait expliquer l'élévation de l'azotémie.

Vallery-Radot, dans sa thèse, signalant des faits d'amélioration de l'azotémie avec le régime chloruré, conteste du reste à la seule hydrémie le pouvoir d'abaisser l'azotémie, mécanisme que Castaigne admettait dans des cas semblables.

Il ne saurait s'agir ici de régime chloruré, puisque le malade

était resté au régime déchloruré et que le taux des chlorures est resté constamment bas.

Nous ne pensons pas, quant à nous, que l'hydrémie légère trouvée chez notre malade puisse ici expliquer à elle seule le chiffre élevé de l'azotémie.

9° Nous attirons l'*attention sur la perte élevée des chlorures faite par le malade au moyen de ses vomissements.* Gosset, Binet et Petit-Dutaillis ont insisté sur l'importance du déficit aqueux de l'organisme dans l'occlusion intestinale et ils ont montré le rôle bienfaisant des injections de chlorure de sodium. L. Blum et Grabar ont de leur côté insisté sur le manque de chlore résultant des grands vomissements de la sténose pylorique et de l'occlusion intestinale. Les auteurs américains, notamment Hartwell et Hoguet, 1912; Mac Cann, Mac Callum, avaient montré l'importance de la perte en chlorures dans l'occlusion intestinale.

Conclusions. — La montée progressive de l'azotémie au cours d'une néphrite chronique ne s'est accompagnée d'aucune variation de la réserve alcaline.

Le taux des chlorures plasmatiques et globulaires n'a cessé de s'abaisser progressivement et il est constamment resté au-dessous de la normale.

Cette absence d'élévation des chlorures, de même que la non-modification de la réserve alcaline, peut être en rapport avec un état de déchloruration marqué par les vomissements. Ceci ne constitue du reste qu'une hypothèse; nous avons tenu simplement à rapporter ce cas pour lui-même avec les recherches biologiques qu'il a suscitées, nous refusant actuellement à tout essai de théorie pathogénique.

Néphrite aiguë. Azotémie. Chlorures sanguins et réserve alcaline (408).

Nous avons, dans un premier mémoire, montré le rôle de l'hypochlorurémie et de l'élévation de la réserve alcaline au cours de crises d'azotémie récidivantes chez un néphritique chronique. Dans un second mémoire, nous avons exposé l'histoire d'un

néphritique chronique qui a présenté une azotémie à élévation progressive avec abaissement également progressif du taux des chlorures plasmatiques et globulaires tandis que la réserve alcaline restait invariable et que des vomissements incessants déterminaient une perte abondante de chlorures.

Nous rapportons dans ce troisième mémoire l'observation d'une néphrite subaiguë à allure grave que nous avons pu suivre de façon très complète.

Nous avons étudié chez cette malade : l'hydrémie, la réserve alcaline et le pH sanguin, les chlorures sanguins, chlorures plasmatiques et globulaires, les chlorures urinaires, l'azotémie.

Hydrémie. — 1° Le taux des albumines sériques d'une façon générale semble avoir été en rapport direct de celui de l'azotémie. Les azotémies de 1,65-1,42 ont correspondu à un chiffre réfractométrique de 89 et de 98 tandis que les azotémies de 0,30 et de 0,28 correspondaient aux chiffres réfractométriques de 76 et de 78. Cependant il s'en faut de beaucoup que le fait puisse être considéré comme constant. Nous trouvons pour une azotémie de 1,10 un chiffre réfractométrique de 76 et pour une azotémie de 0,28 un chiffre réfractométrique de 78 sensiblement normal, alors qu'à d'autres moments une azotémie de 0,32 correspondait à un chiffre réfractométrique de 59 (c'est-à-dire très bas). L'hydrémie n'explique pas les variations de l'*azotémie*; celle-ci ne relève donc pas de modifications de la dilution sanguine;

2° Les rapports de l'hydrémie et de la chlorurémie sont également intéressants à relever :

a) *Chlorurémie plasmatique.* — Nous trouvons pour les chiffres extrêmes de 3,87 un chiffre réfractométrique de 90 et de 6,44 un chiffre réfractométrique de 69. On en pourrait déduire que les chlorurémies les plus basses ont correspondu à l'hydrémie la moins élevée et *vice versa*. En réalité, nous trouvons pour des chlorurémies plasmatiques de 4,03, 4,56, 4,74, 4,91, 5,34, 5,38 et 6,32 des chiffres respectifs réfractométriques de 98, 76, 89, 69, 62, 72 et 72; il n'y a donc aucun rapport constant.

b) *Chlorurémie globulaire.* — Nous trouvons pour les chiffres extrêmes de 1,58 un chiffre réfractométrique de 76 et de 4,94 un

chiffre réfractométrique de 68. Ici encore le chiffre le plus bas de la chlorurémie correspondait à une hydrémie moins accusée.

En réalité, nous trouvons pour les chiffres de chlorures globulaires de 1,81, 2,20, 2,67, 2,68, 3,03, 3,46, 3,46, les chiffres réfractométriques de 90, 89, 98, 78, 61, 59, 72.

Il n'y a donc aucun rapport entre l'hydrémie et la chlorurémie globulaire; un même chiffre de chlorurémie globulaire correspondant à des hydrémies différentes.

c) *Chlorures sanguins totaux*[1]. — Ici encore aucun parallélisme constant; comme pour les cas précédents, les hydrémies faibles coexistent plutôt avec les chlorurémies peu élevées et *vice versa*.

On peut donc déduire que les variations des chlorures totaux, plasmatiques et globulaires ne s'expliquent pas par des phénomènes de dilution sanguine : *fait tout particulièrement intéressant.*

Réserve alcaline et pH sanguin. — *Le* pH *sanguin* est resté relativement très fixe et élevé à 7,50 7,53, 7,49, 7,49 malgré de fortes variations de la réserve alcaline, de l'azotémie et de la chlorurémie plasmatique et globulaire. Nous n'avons constaté qu'une seule fois un pH à 7,40 avec une réserve alcaline à 51 et une azotémie à 0,75.

La réserve alcaline a subi au cours de la maladie des variations importantes.

Elle *suit une courbe inverse* de celle des chlorures sanguins plasmatiques, tandis que celle de l'azotémie lui est parallèle. Quant aux chlorures globulaires ils paraissent dans leur ensemble suivre une courbe identique à celle des chlorures plasmatiques avec cependant une fidélité moins grande.

a) *Azotémie.* — Avec une azotémie élevée 1,65, 1,45, la réserve alcaline est de 86 et 90.

Avec une azotémie basse 0,30, 0,35, la réserve alcaline est de 47 et 57.

b) *Chlorures.* — Avec une chlorurémie plasmatique de 3,87 et une chlorurémie globulaire de 1,81, la réserve alcaline est de 90.

1. Les chlorures totaux correspondent aux chlorures trouvés dans un litre de sang total de la malade; les chlorures plasmatiques et globulaires correspondent à un litre de plasma et à un litre de globules.

Avec une chlorurémie plasmatique de 6,08 et une chlorurémie de 4,94, la réserve alcaline est de 57.

Cependant de fortes chlorurémies globulaires comme 4,94 donnent une réserve alcaline de 57, et comme 3,46 une R. A. de 63, c'est-à-dire une réserve alcaline sensiblement normale coexiste avec une élévation très notable des chlorures globulaires.

D'une façon générale chez notre malade les modifications de l'équilibre acidobasique des humeurs se sont caractérisées par un pH à type d'alcalose qui reste identique malgré les variations de l'azotémie et de la chlorurémie. La réserve alcaline s'est présentée suivant le type d'alcalose pendant toute la période d'azotémie élevée, elle est revenue à la normale lorsque l'azotémie redevint normale.

Quant à la chlorurémie tant globulaire que plasmatique, elle était très abaissée à la période de forte azotémie avec réserve alcaline élevée, elle s'éleva à mesure que l'azotémie diminuait, et la réserve alcaline alors revenait à la normale.

Peut-on en déduire que les chiffres élevés de la réaction alcaline s'expliquent par une déchloruration marquée. Il semble qu'il y ait une certaine indépendance entre ces deux facteurs, de fortes chlorurémies, de 6,32 (plasmatique) et de 3,46 (globulaire), correspondaient à une réserve alcaline de 56,7 alors que des chlorurémies de 5,73 (plasmatique) et de 2,69 (globulaire) répondaient à une réserve alcaline de 47.

On ne peut donc admettre une relation *constante* et *indispensable* entre le taux de la chlorurémie tant plasmatique que globulaire et celui de la réserve alcaline; ces deux facteurs jouissent, vis-à-vis l'un de l'autre, d'une *certaine indépendance*; les réserves alcalines basses ne correspondent pas nécessairement aux chlorurémies les plus élevées.

La chute la plus marquée de la réserve alcaline a été observée à une période de grosse polypnée avec élévation marquée des chlorures sanguins et plasmatiques. Mais des chiffres semblables de chlorures plasmatiques et globulaires ont été relevés chez la même malade quelques jours avant avec une réserve alcaline de 63 sans qu'on ait noté de polypnée.

Chlorures sanguins. — Leur étude suggère les constatations suivantes :

1° Les chlorures du sang tant plasmatiques que globulaires ont présenté une courbe très sensiblement parallèle; très bas au début, ils ont remonté progressivement à mesure que l'état général s'améliorait; cependant à deux reprises les chlorures globulaires ont été très nettement augmentés, par rapport aux chlorures plasmatiques;

2° L'état critique de la malade avec réserve alcaline élevée et hydrémie abaissée, lors de la plus forte azotémie, a correspondu à un taux nettement abaissé de chlorures sanguins; l'amélioration de l'état général avec retour de l'azotémie au chiffre normal a été de pair avec une élévation des chlorures sanguins, retour de la réserve alcaline au chiffre normal et légère augmentation de l'hydrémie qui arrive même à dépasser le chiffre normal;

3° La déchloruration du malade provenant en grande partie de la perte des chlorures par les vomissements incessants détermine une perte de chlorures de 6 à 8 grammes par jour;

4° L'ingestion de chlorure de sodium, en pleine néphrite aiguë avec azotémie, à la dose de 7 et 9 grammes par jour a amené la sédation des accidents, l'abaissement de l'hyperconcentration sanguine, de la réserve alcaline (retour à la normale), de l'azotémie. Les chlorures sanguins et urinaires se relèvent et atteignent même des chiffres nettement supérieurs à la normale : 6,32 (plasmatiques), 4,94 et 3,46 (globulaires). Cette hyperélévation secondaire des chlorures sanguins n'a coïncidé ni avec un relèvement de l'azotémie qui s'est maintenue normale, ni avec une chute de la réserve alcaline au-dessous de la normale, ni avec une modification du pH urinaire qui reste élevé.

Une seule fois la réserve alcaline s'est nettement abaissée avec une chlorurémie élevée mais on constatait des troubles polypnéiques intenses qui furent du reste très passagers;

5° Le rapport $\frac{\text{NaCl plasmatique}}{\text{NaCl globulaire}}$ a été en général au-dessous de la normale, cependant il s'est élevé, parfois au-dessus de 0,50 et a même atteint 0,81 sans qu'on ait pu trouver une modification

quelconque à ce moment de l'azotémie qui restait normale. Le chiffre le plus bas de 0,35 n'a correspondu à aucune modification spéciale ni de la réserve alcaline ni de l'azotémie, par rapport avec les jours précédents et suivants.

Nous conclurons que l'étude comparée des chlorures plasmatiques et globulaires ne nous a pas permis d'attribuer une valeur pathogénique particulière à l'état des chlorures globulaires.

L'état de la réserve alcaline, de l'hydrémie, des chlorures sanguins, de l'azotémie ne paraissent pas être sous la dépendance constante et directe les uns des autres; il paraît bien y avoir une certaine indépendance entre ces divers facteurs. Cependant si on étudie les courbes dans leur ensemble il est juste de faire remarquer que la réserve alcaline et l'azotémie ont suivi une marche parallèle, tandis que les chlorures sanguins et plasmatiques présentaient des variations inverses.

La déchloruration intense du malade paraît bien avoir coexisté avec la gravité de l'état du sujet. Une rechloruration systématique, en pleine néphrite aiguë, a conduit à la fois à une chute de l'azotémie, avec relèvement des chlorures plasmatiques et globulaires et à une amélioration du tableau clinique.

L'existence d'une néphrite ne fait pas de doute, albuminurie, cylindres granuleux, azotémie. Cette dernière ne saurait relever d'un simple manque de chlorures et d'une déchloruration générale.

Néphrite syphilitique subaiguë (433).

Les syndromes humoraux relevés dans ce cas de néphrite syphilitique subaiguë peuvent être, à notre avis, groupés de la façon suivante :

Dans un premier stade d'évolution de la maladie, durant laquelle l'aggravation tout en étant progressive restait modérée, on constate une hydrémie normale, un rapport sérum-globuline normal, une réserve alcaline normale. Le Cl plasmatique s'élève puis reste sensiblement normal; le Cl globulaire, par contre, est nettement augmenté. Les variations du Cl plasmatique et globulaire ne correspondent pas à des variations dans la richesse du régime en

NaCl; bien plus, le régime légèrement chloruré donne souvent des chiffres plus bas que le régime déchloruré; l'excrétion du NaCl urinaire n'est pas troublé et répond aux variations alimentaires.

Lors du deuxième stade d'évolution de la maladie, on constate de nouveaux phénomènes : l'hydrémie augmente, l'azotémie également, la réserve alcaline s'abaisse, la globuline s'effondre et tombe à un chiffre extrêmement bas, l'albuminurie augmente. Le Cl plasmatique et globulaire s'abaisse considérablement, mais cet abaissement, que l'hydrémie n'explique pas, n'est pas la cause de l'élévation de l'azotémie. Celle-ci, en effet, s'élève considérablement, alors que le Cl plasmatique s'abaisse légèrement. Il y a là, pour nous, deux phénomènes indépendants l'un de l'autre et dont la coexistence s'explique par une aggravation de la maladie. Tous les troubles biologiques constatés décèlent cette aggravation, et l'hypochlorémie n'est là que comme un nouveau témoin de celle-ci; cette hypochlorémie est, comme nous l'avons montré, un facteur important d'aggravation du trouble de fonctionnement rénal. Il resterait à rechercher les causes de cette hypochlorémie; on ne peut évidemment l'expliquer par l'imperméabilité du rein au Cl; il ne semble pas non plus qu'on puisse parler de rétention de NaCl au niveau des tissus, car il n'y a pas d'anasarque et le poids baisse. Il faudrait dès lors admettre une accumulation de Cl dans les tissus sans œdème, de l'hyperchlorie tissulaire; le dosage du Cl viscéral eût été, à ce point de vue, intéressant; le Cl sanguin plasmatique et globulaire n'est certainement pas l'image du Cl tissulaire et ne nous renseigne en rien sur ce dernier. Sans nous arrêter à ces discussions nous retiendrons seulement l'existence d'une hypochlorémie sanguine plasmatique et globulaire, manifestation d'un état d'aggravation nette dans le pronostic de l'affection rénale.

Ce cas illustre bien la complexité du problème touchant les variations du Cl sanguin dans les néphrites. L'hypochlorémie est certainement une cause d'aggravation dans le fonctionnement rénal, et elle détermine ainsi une montée de l'azotémie qui n'est que le témoin de cette exagération du trouble rénal.

Dans un certain nombre de cas, se rapportant sans doute à des

altérations rénales moins graves, on peut, en corrigeant cette hypochlorémie, améliorer le fonctionnement rénal et faire cesser l'azotémie.

Mais chez d'autres malades les lésions rénales sont telles, les troubles du métabolisme minéral sont à ce point accusés, que l'injection de sel reste sans effet pour modifier cette hypochlorémie, et qu'elle produit même des effets inverses de ceux qu'on constate habituellement; les lésions rénales ne cessent de progresser.

L'hypochlorémie est ici le *témoin d'une altération profonde de l'organe et comporte un pronostic particulièrement grave.* Une azotémie, qui s'élève progressivement, tandis que le Cl plasmatique s'abaisse, malgré un régime renfermant une certaine dose de sel, constitue un syndrome humoral particulièrement grave au cours des néphrites.

Le syndrome hypochlorémique irréductible des néphrites chroniques (453).

Nous désirons attirer l'attention sur les faits suivants :

1° Notre malade était atteinte de néphrite mixte; assez forte albuminurie, hypertension, azotémie à marche progressive, œdèmes par intermittences.

Par certains côtés on pouvait penser à une néphrose d'Epstein : chiffre très élevé de la globuline, alternant et même dépassant parfois celui de la sérine, cholestérolémie, 2 gr. 70. Mais ces deux troubles humoraux peuvent se trouver en dehors de la néphrose; et nous pensons qu'on a publié sous ce nom bien des cas qui ne ressortent pas de la néphrose d'Epstein. L'extrait thyroïdien donné à deux moments différents n'a abouti qu'à accroître l'azotémie. Nous rejetons donc le diagnostic de néphrose.

2° Nous avons assisté chez elle à l'évolution progressive de la néphrite, ayant pu l'observer pendant près d'un an.

3° On doit à ce sujet distinguer deux stades dans la marche de la maladie.

Un premier stade : de stabilisation relative.

Un deuxième stade : d'une durée d'un mois environ d'aggravation rapide.

Nous devons insister sur les caractères de ces deux périodes, particulièrement sur ceux de la deuxième.

Stade de stabilisation relative. La réserve alcaline est assez stable, un peu abaissée, l'hydrémie sanguine jugée par la réfractométrie et l'azotométrie reste sensiblement identique et normale, l'urée sanguine oscille entre 0,55 et 0,70, atteignant parfois 1 gramme. L'albumine urinaire accuse 2 grammes.

Pendant toute cette période on constate une élévation nette du taux de la globuline par rapport à la sérine. Le Cl plasmatique et globulaire est sensiblement normal; le Cl plasmatique plutôt bas, le Cl globulaire plus élevé que la normale.

La modification de la teneur du régime en NaCl a-t-elle une influence quelconque sur les signes cliniques et les troubles humoraux? L'adjonction de 4 grammes de sel au régime se traduit par une augmentation nette de l'excrétion chlorurée et une légère augmentation du poids; on note également un relèvement du Cl globulaire, mais le Cl plasmatiqne s'abaisse. Quand on supprime le chlorure de sodium, on voit le Cl plasmatique augmenter et arriver même à dépasser légèrement le chiffre normal; il en est de même, mais inconstamment, du Cl globulaire.

On en peut donc déduire qu'à cette période les variations du Cl plasmatique et globulaire sont indépendantes de la teneur du régime en chlorure de sodium, du moins au taux où nous l'avons employé; cette légère exagération de la teneur en Cl des globules s'est retrouvée notamment après administration d'extrait thyroïdien; il peut s'agir là d'une simple coïncidence.

Stade d'hypochlorémie irréductible. — Les modifications humorales sont tout à fait nettes, et entièrement différentes de celles du stade précédent.

Notons de suite, pour ne plus y revenir ici, l'augmentation très nette de la réaction xantho-protéique et de l'indoxylémie qui n'a cessé de marcher de pair avec l'aggravation de l'azotémie et des troubles humoraux.

La réserve alcaline s'abaisse progressivement de 53 à 17. L'azo-

témie s'élève de 1 gr. 91 à 4 gr. 10. L'hydrémie sanguine augmente, le chiffre des albumines sanguines s'abaisse, la globuline reste toujours particulièrement élevée.

Le Cl sanguin subit des modifications importantes et progressives, le Cl plasmatique s'abaisse à 3,24, puis 2,8, le Cl globulaire à 1,28 et 1,50, l'abaissement est relativement plus marqué au niveau du plasma qu'au niveau des globules.

On tente la rechloruration progressive à 2, 3, puis 4 grammes par jour ; cette rechloruration est absolument inopérante, le Cl plasmatique ne cesse de descendre, le Cl globulaire seul se relève légèrement. La baisse des albumines plasmatiques ne peut expliquer cette hypochlorémie, puisque nos dosages sont rapportés non au litre de sang, mais au litre de plasma et de globules ; de plus les chiffres du Cl globulaire varient dans nos deux dernières analyses en raison inverse de la réfractométrie. Hydrémie et hypochlorémie sont deux phénomènes indépendants.

Pendant l'essai de chloruration, le Cl urinaire a augmenté, mais très légèrement ; de plus on a vu se produire un épanchement pleural et une légère élévation du poids.

L'albumine urinaire qui s'était considérablement élevée au début de cette période, 7 et 11 grammes, s'est abaissée à 1 et 2 grammes dans les derniers jours.

Il est intéressant de rapprocher de ces chiffres d'hypochlorémie, la teneur en Cl trouvée dans le cerveau et le rein.

La teneur normale du cerveau en Cl pour Richet et Langlois serait de 1,68 à 2,27 de tissu frais. H. Besnard et Lenormand donnent le chiffre de 1,30. On sait que la teneur en Cl est plus élevée dans la substance grise que dans la substance blanche. Ambard donne pour la substance grise des chiffres avoisinant 2 grammes et pour la substance blanche des chiffres de 0,80 à 1 gramme. Pour le rein, sa teneur en Cl a été peu étudiée. Richet et Langlois, chez le chien, donnent 2,53 à 2,70 p. 1 000 de substance fraîche. Thiers au cours de la néphrite chronique avec rétention chlorée tissulaire, trouve des chiffres de 14 gr. 5 p. 1 000 de matière sèche.

Les chiffres que nous avons notés pour le cerveau de notre

malade sont pour 1 000 de matière fraîche : 1,39 dans la substance grise, 0,80 dans la substance blanche; ils sont normaux sinon inférieurs à la normale. Pour le rein nous trouvons 2,18 et 2,07, chiffres également normaux, sinon inférieurs à la normale.

Il n'y avait *donc certainement pas d'hyperchlorie* cérébrale ou rénale et l'hypochlorémie sanguine ne s'expliquait pas par une rétention tissulaire.

Reste le liquide pleural. Malheureusement son dosage en Cl n'a pu être effectué.

Cette hypochlorémie irréductible s'est produite chez une malade dont les reins étaient profondément altérés; la quantité de parenchyme rénal pouvant encore remplir ses fonctions normales était extrêmement restreinte.

Remarques générales concernant le stade d'hypochlorémie irréductible des néphrites. — L'hypochlorémie paraît bien être un phénomène fréquent à la période ultime des brightiques azotémiques. Lemierre a insisté sur ces faits, Laudat a fait la même constatation, Achard dans sa deuxième observation l'admet également.

L'existence de cette hypochlorémie peut s'expliquer en partie par la perte en Cl de l'organisme à la suite des vomissements et de la diarrhée que présentent les malades. Mais l'hypochlorémie semble bien pouvoir se produire même en dehors d'eux. Il paraît exister un trouble du métabolisme minéral sur lequel nous insistions dans une communication antérieure et qui semble être sous la dépendance de la lésion rénale. Car, s'il ne s'agissait que d'une capacité du rein à éliminer les chlorures, on ne comprendrait pas que cette hypochlorémie soit bien souvent irréductible, quelle que soit la dose de chlorure de sodium qu'on donne au malade.

Il semble bien, qu'à ce point de vue, on puisse distinguer deux types d'hypochlorémie terminale.

L'une est réductible par l'administration de chlorures à haute dose : 30 grammes (Achard), 20 grammes (Lemierre, Thurel et Rudolf); mais le rein est incapable d'éliminer le chlore en excès et des accidents surviennent.

L'autre est irréductible même par de fortes doses de chlore :

Lemierre, Laudat et Rudolf ont donné chez leur deuxième malade jusqu'à 12 grammes de chlorures ; ils n'ont pu rétablir la chlorémie ; Achard chez un de ses malades a fait la même constatation. S'agit-il alors de rétention chlorurée tissulaire avec hypochlorémie sanguine ? Les cas d'œdème pulmonaire signalés par Lemierre et ses collaborateurs plaideraient en ce sens. Mais on ne saurait homologuer ces faits avec ceux décrits par Achard, Ribot et Feuillié en 1912, lorsqu'ils décrivent de la rétention chlorurée avec hypochlorémie dans les néphrites hydropigènes. L'œdème fait très souvent défaut, et les tissus comme le rein et le cerveau restent pauvres en chlore. Le trouble du métabolisme minéral pourrait peut-être se localiser électivement en certains points de l'organisme; notre malade, hypochlorémique et qui ne présentait pas d'accumulation de Cl dans son cerveau et son rein, a fait un épanchement pleural et des phénomènes réactionnels œdémataux pulmonaires.

Quel que soit le mécanisme pathogénique du trouble humoral, il semble bien que, dans les phénomènes d'hypochlorémie qui surviennent chez les néphritiques, il ne faut tenter la rechloruration qu'avec *prudence* et que les grosses quantités de chlorure de sodium doivent être évitées, surtout prescrites de façon brusque et massive.

Le malade répond fort bien, lorsque l'état de son rein lui permet de répondre, à des doses de 4 et 6 grammes, et mieux vaut souvent éviter l'injection intraveineuse un peu trop brutale.

L'hypochlorémie dans les néphrites semble être un phénomène indépendant de l'azotémie en ce sens que le manque de sel n'explique pas l'azotémie, *il aggrave le trouble du fonctionnement rénal et c'est en ce sens, comme nous l'avons toujours soutenu, qu'il aggrave l'azotémie.*

Il est parfois réductible lorsque les lésions rénales ne sont pas trop accusées, et l'emploi prudent du sel chez ces sujets conduit à la disparition de troubles fonctionnels souvent graves. Mais dans d'autres cas le trouble du métabolisme minéral et la lésion rénale sont à ce point accusés que l'effet thérapeutique est nul et que

même des accidents graves peuvent survenir sous l'influence de la rechloruration.

Le régime chloruré dans les néphrites (416, 500).

Depuis les travaux d'Achard, Widal et leurs élèves, le régime déchloruré est prescrit quotidiennement chez les néphritiques. Mais par suite d'une déformation commune à toute découverte importante, on a, par une généralisation inconsidérée, déformé es idées des promoteurs de la méthode; les malades, d'eux-mêmes, sans conseil médical, se privent de sel lors d'une manifestation quelconque d'un trouble rénal et le régime déchloruré est devenu la panacée universelle, *le régime à tout faire* des néphritiques.

Or ce régime déchloruré est *loin de convenir à tous les néphritiques*; il est *souvent inutile*, il est *parfois dangereux*.

Le chlorure de sodium est de tous les éléments minéraux celui que nous excrétons quotidiennement en plus grande abondance, il constitue à lui seul la moitié des éléments minéraux de l'urine. Or les recherches des biologistes ont montré l'importance considérable dans les phénomènes de nutrition du *capital salin*. Il doit être conservé intact, sinon des troubles graves apparaissent.

Il est tout à fait rationnel de supprimer de l'alimentation le chlorure de sodium chez les néphritiques, à la condition que l'organisme se trouve en état de *rétention*. Le rein lésé, par un mécanisme complexe, accumule le chlore dans son sang ou provoque des phénomènes d'hydratation tissulaire.

Il n'en saurait être de même si l'organisme ne retient plus le chlorure de sodium.

L'individu sain réagit en général par un mécanisme compensateur au manque de sel dans l'alimentation, il arrive à conserver à peu près intact son capital salin. Cependant si l'expérience se prolonge trop longtemps et si l'alimentation ne renferme aucune quantité appréciable de chlorure de sodium, on peut, même chez l'individu sain, constater un certain nombre de troubles : asthénie, anorexie, vertiges, parfois vomissements. Dans certains cas

même, on peut voir survenir de l'albuminurie. Nous signalions le fait clinique déjà en 1903 avec Castaigne; nous l'avions même expérimentalement reproduit chez l'animal et certaines observations cliniques analogues ont été publiées à l'étranger (Lehmann-Wundt). On observe du reste bien souvent chez des sujets, à la suite de l'abus trop prolongé et inconsidéré du régime déchloruré, de l'anorexie, de l'asthénie, de l'amaigrissement, de l'anémie.

Ces phénomènes, qui sont en général de peu d'intensité, disparaissent rapidement à la suite d'une reprise de chlorure de sodium dans l'alimentation. Par contre il reste un groupe de néphritiques qui, par suite de circonstances diverses, non seulement ne retiennent pas les chlorures mais les éliminent en telle abondance qu'on peut constater dans le sang une baisse considérable du chlore. Il n'y a plus hyper mais hypochlorémie. Cette baisse des chlorures peut donc résulter soit d'un régime inconsidéré trop pauvre en NaCl, soit de vomissements et de diarrhée; il peut enfin être sous la dépendance directe d'un trouble fonctionnel du rein qui élimine les chlorures en trop grande abondance. On voit dès lors se constituer un état particulier caractérisé par des symptômes graves : amaigrissement extrême, vertiges, asthénie, anorexie, hypotension artérielle, hypothermie. On peut voir survenir des vomissements avec spasme pylorique. L'urée sanguine est élevée, la réserve alcaline est en général très au-dessus de la normale.

Vient-on à redonner du chlorure de sodium à ces malades, tous les signes graves disparaissent et l'azotémie redevient normale.

Sans doute ne faut-il pas confondre ces cas d'amélioration vraie avec les *pseudo-rémissions d'azotémie* secondaire à l'ingestion de sel relevant d'une accentuation de l'hydrémie sanguine. Castaigne a signalé des cas semblables. Chez les malades dont nous parlons, il n'y a pas *hydrémie*, bien au contraire, et la chute de l'azotémie est réelle; Pasteur Vallery-Radot avait noté des faits semblables dans lesquels on constatait, sous l'influence du régime chloruré, une baisse vraie de l'azotémie.

Nous avons pu chez une série de malades, avec Maurice Rudolf,

en suivant quotidiennement l'état des chlorures sanguins et urinaires, de l'azotémie et de l'azoturie, de la réserve alcaline et de l'hydrémie, montrer les effets remarquables de la reprise de l'alimentation chlorurée. L. Blum avait décrit chez les diabétiques une azotémie avec baisse de la chlorémie; à la suite de notre premier travail, il publiait à son tour quelques observations de néphritiques dont l'azotémie et l'état général avaient été heureusement influencés par le régime chloruré. Il parle même « d'une azotémie par manque de sel » qu'il opposait chez les néphritiques à l'azotémie vraie. Nous ne voyons pas la nécessité d'individualiser ce nouveau syndrome.

Nous pensons, ainsi que nous l'écrivions en 1903, que le fonctionnement rénal exige un certain taux de NaCl dans le sang et le tissu rénal; que l'équilibre se trouve rompu par défaut ou par excès, le rein fonctionnera de façon défectueuse et on assistera à une aggravation des troubles et à la rétention de l'urée. Cette azotémie pourrait s'expliquer ainsi soit par un excès, soit par un défaut de chlorure de sodium. Il est probable que ce mécanisme est moins simple que celui que nous envisagions en 1903, mais ces conclusions paraissent rester vraies.

Les heureux effets de la chloruration ont été signalés dans d'autres affections où la déchloruration était excessive; qu'il nous suffise de rappeler ici les effets thérapeutiques remarquables obtenus par Gosset, L. Binet et Petit-Dutaillis dans les occlusions intestinales.

Nous conclurons que la recherche du chlore dans le sang est absolument indispensable pour établir un traitement rationnel des néphrites. Cette recherche est aussi importante que celle de l'azotémie qui conserve de son côté toute sa valeur. Prescrire à l'aveugle un régime déchloruré est à notre avis dangereux et peut conduire à des accidents graves.

Le régime déchloruré a une valeur thérapeutique indéniable dans certaines néphrites, il est non seulement inutile mais encore dangereux chez d'autres sujets.

Il faut envisager, à côté de la déchloruration, une véritable chloruration; à côté du régime déchloruré, un *régime chloruré.*

La rechloruration doit être *lente* et *progressive* en cas d'hypochlorémie dans les néphrites à moins qu'il ne s'agisse de cas où s'impose une intervention thérapeutique d'urgence.

Étude biologique d'un cas de néphrite subaiguë avec rétention chlorée (424).

L'étude de ce cas de néphrite suscite un certain nombre de remarques intéressantes.

A. — *Sous quelle rubrique doit-on classer cette forme de néphrite?*

On pourrait se demander, de prime abord, s'il ne s'agit pas là d'un cas de néphrose d'Epstein. On peut répondre avec certitude par la négative, bien qu'il existe entre notre cas et la néphrose d'Epstein des traits communs.

La néphrose d'Epstein présente les caractères suivants : signes cliniques : néphrite avec gros œdèmes et forte albuminurie à évolution lente; tension artérielle normale, troubles humoraux : sérum opalescent, augmentation des lipides totaux, du cholestérol et de la lécithine, abaissement considérable du chiffre des protides totaux, diminution très marquée de la sérum-albumine, globuline normale ou augmentée. Il n'y aurait pas d'hyperchlorémie (Epstein); l'épreuve d'hyperchloruration n'amène pas d'augmentation du Cl plasmatique, c'est au cours de la déchloruration que le Cl s'élève dans le plasma. L'azotémie est normale.

Les caractères de la néphrite présentée par notre malade se rapprochent de la néphrose par certains points : cliniquement le tableau symptomatique est bien celui de la maladie d'Epstein : néphrite survenant sans cause chez un individu jeune; œdèmes généralisés — anémie — très forte albuminurie, mais la tension artérielle au lieu d'être normale ou abaissée est élevée. Si nous étudions de plus les troubles humoraux nous constatons de suite de grosses différences. Il y a bien un abaissement du chiffre des protides totaux du sérum (37), une diminution marquée de la sérum-albumine. Si le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est diminué, le chiffre de globu-

line est aussi abaissé tout en l'étant moins proportionnellement que la sérine. La lipémie fait défaut, le cholestérol est diminué, l'hydrémie est très marquée, l'azotémie n'est pas douteuse. On retrouve tous les signes de rétention chlorurée avec hyperchlorémie plasmatique et surtout globulaire.

On doit donc conclure qu'il ne s'agit pas là de néphrose d'Epstein typique. Peut-on dire qu'on se trouve en présence d'un cas mixte, tels que ceux décrits par Epstein, Volhard, et Fahr : néphrose se compliquant secondairement de néphrite chronique et d'hypertension? Nous ne le pensons pas, car l'affection a évolué rapidement et bien des signes caractéristiques de la néphrose ont fait défaut.

Notre cas se caractérise essentiellement par une rétention de Cl plasmatique et surtout globulaire, de l'hydrémie, des œdèmes et de l'azotémie. Ce n'est donc pas non plus la néphrite avec rétention chlorurée pure de Widal; c'est une forme mixte d'après la conception de Widal, néphrite avec azotémie et rétention chlorurée avec œdème; il s'y surajoute des lésions oculaires et de l'hypertension.

B. — Cette néphrite mixte, avec rétention chlorée, azotémie, très forte albuminurie et hypertension, est survenue *sans cause apparente* chez un sujet jeune; son évolution a été rapide. S'agit-il de syphilis? Le Wassermann a été négatif et dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. S'agit-il de tuberculose? On n'a trouvé chez le sujet aucun signe de tuberculose, les urines ne renferment pas de bacilles de Koch et l'inoculation au cobaye a été négative. Nous ne trouvons aucune maladie infectieuse, aucun foyer de suppuration locale. Malheureusement, l'autopsie n'a pu être effectuée. Le patient accuse un peu de fièvre à certains moments de l'évolution de la maladie; l'hémoculture a été négative. Il nous semble intéressant de retenir les infections rhino-pharyngées présentées par notre malade et qui interviennent si souvent dans la genèse de certaines albuminuries.

C. — Nous voudrions insister sur *quelques caractères humoraux* que nous avons pu étudier.

La rétention chlorée s'est manifestée surtout par la rétention globulaire. Nous ne pensons pas du reste que le Cl globulaire soit

l'image du Cl tissulaire. Mais contrairement à L. Blum nous estimons que *le Cl rachidien ne représente nullement le Cl tissulaire*, et ne traduit pas mieux que le Cl globulaire la rétention chlorée. Celle-ci s'est montrée beaucoup plus tardivement dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang.

Les *convulsions* sont survenues avec un Cl rachidien normal, alors que Cl globulaire était élevé; mais le chiffre du Cl globulaire était identique le jour de la mort et cependant il n'y avait pas de convulsions, il ne semble donc pas que celles-ci *aient un rapport direct avec la rétention chlorée.*

La teneur du sang en urée a été identique à celle du liquide céphalo rachidien, contrairement à ce qu'on a noté pour le Cl; cette azotémie a pu être mise en évidence également dans la salive, — elle a dépassé 2 grammes. Il ne semble pas qu'on puisse établir de rapport entre l'azotémie et la rétention chlorée, il y a au contraire indépendance nette entre ces deux troubles, le maximum de rétention chlorée n'étant pas lié au maximum d'azotémie.

La réserve alcaline a montré un abaissement *net et progressif*, il y a eu une chute de celle-ci. Cette chute ne semble pas s'être manifestée plus précocement dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang. Il n'y a eu aucun parallélisme entre les rétentions chlorées rachidienne, plasmatique ou globulaire et cet abaissement.

Dans le liquide céphalo-rachidien une réserve alcaline de 34 correspondait à 3,78 de Cl, et une réserve alcaline de 39 avec 4,42 de Cl.

Dans le sang le plus fort abaissement de réserve alcaline à 34 n'a pas correspondu au chiffre le plus élevé de Cl plasmatique ou de Cl globulaire.

Les lipides totaux étaient à un taux presque normal; le cholestérol, après avoir été de 1,95, chiffre sensiblement normal, est tombé à 0,44 et 0,92. Il y a donc eu plutôt hypocholestérolémie.

Les albumines du sang étaient fortement abaissées, la sérine encore plus que la globuline.

Mais cette diminution des albumines a été beaucoup moins marquée à la fin de la maladie : le chiffre réfractométrique s'est

nettement relevé à ce moment; il en a été de même de l'extrait sec. Peut-on expliquer par la seule hydrémie cet abaissement des albumines? On pourrait opposer à cette hypothèse la même objection que Wahl fait en cas de néphrose lipoïdique : « il faudrait une dilution sanguine invraisemblable pour diminuer le taux des albumines de moitié »; il semble donc bien s'agir d'abaissement réel des albumines.

L'anémie est marquée, et le rapport $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$, qui normalement est de 0,81, s'abaisse à 0,25 et 0,17.

Notre cas nous semble intéressant à retenir, car il montre que certains troubles humoraux regardés comme caractéristiques de la néphrose lipoïdique peuvent se retrouver en dehors d'elle : tel le trouble portant sur les protides du sérum, alors que d'autres anomalies humorales considérées également comme pathognomoniques de cette affection peuvent faire défaut.

Nous n'avons pu tenter le traitement thyroïdien, notre malade n'a pu le supporter plus de vingt-quatre heures, même à faibles doses; son état était tellement grave qu'on ne peut du reste tirer de ce fait aucune conclusion.

B. — ACIDOSE RÉNALE (375, 461).

L'acidose gazeuse peut se rencontrer dans les néphrites mais le plus souvent il s'agit d'acidose non gazeuse.

Trois facteurs entrent en jeu pour le maintien de l'équilibre acidobasique : sanguin, respiratoire et rénal. Nous étudions les variations de l'équilibre acidobasique en cas d'affections rénales et montrons que 3 mécanismes peuvent intervenir : troubles dans l'excrétion des phosphates — troubles dans la formation de l'ammoniaque — troubles dans l'élimination des acides. Rôle du NaCl.

Nous exposons et critiquons les modes de recherche et d'évaluation de l'acidose dans les néphrites ph sanguin — ph urinaire — réserve alcaline — tension du CO^2 alvéolaire — coefficient de rétention du bicarbonate de soude ingéré — dosage du Cl globulaire — acido-ammoniurie. Nous exposons le tableau clinique de

l'acidose rénale, la valeur pronostic du phénomène, enfin le traitement de cette acidose.

Modifications plasmatiques dans la néphrite aiguë mercurielle. Épreuve d'acidose (342).

Nous montrons que chez ce malade, l'épreuve du bicarbonate de soude indiquait un état d'acidose que la mesure de la réserve alcaline n'avait pas permis de déceler.

Le phosphore inorganique après être monté jusqu'à 13 mg. 6 p. 100 ne descendit à 5 mg. 5 qu'assez tardivement.

Le calcium subit une courbe parallèle à celle du P inorganique s'élevant jusqu'à 11 mg. 5 pour descendre à 6 milligrammes.

La réserve alcaline est de 41,6 — 33,3 — 26,2 — et remonte ensuite à 45, 56 puis 66.

L'azotémie s'éleva progressivement jusqu'à 5,8 p. 1 000, mais les chiffres les plus élevés furent trouvés en pleine crise polyurique.

C. — ÉTUDE DE CERTAINS PROCÉDÉS DESTINÉS A DÉCELER L'INSUFFISANCE RÉNALE

Réaction xanthoprotéique (428).

La réaction xanthoprotéique a été très étudiée à l'étranger, fort peu en France. Nos recherches personnelles sont d'ordre expérimental et d'ordre clinique.

Recherches expérimentales. — Après ligature bilatérale des uretères ou néphrectomie bilatérale, on note une accentuation de la réaction XP, mais il n'y a pas proportionnalité absolue entre l'intensité de l'élévation de l'urée et le taux de la réaction xanthroprotéique. La réaction XP est plus forte après ligature bilatérale des uretères qu'après néphrectomie; pour l'azotémie c'est le phénomène inverse qui se produit. Dans la néphrite uranique le chiffre de RXP s'élève mais bien moins fortement qu'après la néphrectomie.

Recherches cliniques. — La réaction XP s'élève quand le chiffre d'urée s'élève également; mais il paraît exister une certaine

indépendance entre les deux phénomènes. La réaction XP paraît donc avoir une signification différente de celle de l'azotémie.

Indoxylémie dans les néphrites (454).

Nous avons étudié cette réaction chez le chien après néphrectomie bilatérale et néphrite uranique, et chez un certain nombre de néphrétiques.

L'indoxylémie est fréquente dans les néphrites chroniques graves; elle indique un pronostic sérieux. Ses variations ne paraissent pas suivre nécessairement celles de l'azotémie, de la réaction xanthoprotéique; elle aurait donc une signification particulière.

Créatininémie dans les néphrites (501 et 502).

L'hypercréatininémie peut se rencontrer dans les néphrites aiguës; elle peut être passagère comme l'azotémie.

Dans les néphrites chroniques son taux n'est pas en rapport direct de celui de l'azotémie; quand l'hypercréatininémie et l'azotémie coexistent, le pronostic est toujours sombre. L'élévation de la créatinine sanguine dans la néphrite chronique indique en général que le rein est atteint profondément. Il peut exister de l'azotémie sans hypercréatininémie, le pronostic est alors moins sombre.

D. — DIABÈTE INSIPIDE (372, 386, 388).

Deux cas de diabète insipide (372).

Ces deux observations de diabète insipide, remarquables par la netteté du syndrome, nous ont permis d'étudier certains points de sa physiologie pathologique et de sa thérapeutique.

Les faits que nous avons constatés démontrent, une fois de plus, l'action réellement spécifique de l'*extrait du lobe postérieur d'hypophyse*; seul, cet extrait, à dose convenable et introduit par

voie parentérale, s'est montré capable de faire disparaître le syndrome clinique, d'une façon transitoire mais absolue, chaque fois qu'il a été mis en œuvre. Il possède bien les caractères d'une médication spécifique, exclusive et constante dans ses effets.

La première observation nous permet de préciser les points suivants.

1° Le *taux des chlorures urinaires totaux n'est pas fonction de la quantité des urines émises.*

Ainsi avec une polyurie de 18 litres, la quantité de chlorures éliminés est de 16 grammes. Avec une diurèse de 4 litres, le taux des chlorures éliminés est de 23 grammes. Cependant, on constate certains jours une apparence de proportionnalité entre les deux phénomènes, la débâcle polyurique s'accompagnant d'une débâcle chlorurée.

2° Le taux des chlorures par litre est beaucoup plus faible en période polyurique qu'en phase oligurique, il s'agit d'ailleurs d'une simple dilution des chlorures et non pas d'une diminution du pouvoir concentrateur du rein. Nous nous en sommes d'ailleurs assuré en faisant ingérer au malade une quantité notable de NaCl. Pendant la durée de l'expérience, la polyurie est restée aux mêmes chiffres mais le taux des chlorures par litre a triplé.

3° Le dosage de l'extrait sec du sang, la valeur de l'indice réfractométrique montrent qu'il n'existe pas de différences très apparentes entre la phase polyurique et la phase oligurique.

4° Les dosages des purines urinaires donnent des chiffres sensiblement au-dessus de la normale, aussi bien pour l'acide urique que pour les bases puriques.

5° Contrairement à ce qui peut s'observer dans certains cas de polyurie insipide, la polyurie, dans ce cas, précédait la polydipsie : nous avons pu affirmer ce fait, en étudiant simultanément les courbes fractionnées des urines et des boissons ; on s'aperçoit alors qu'il y a d'abord débâcle urinaire, puis secondairement, avec un retard notable, apparaît la sensation de soif et commence l'ingestion des liquides.

La 2e observation permet au point de vue physio-pathologique les constatations suivantes.

a) Le taux des chlorures urinaires n'est pas ici non plus proportionnel à la quantité d'urines émises. Avec une polyurie de 3 l. 600 la malade n'éliminait que 1 gr. 28 de chlorures par litre; lorsque la diurèse baisse à 0 l. 760, le taux des chlorures s'élève à 16 gr. 50. Si nous rapprochons ces chiffres de la sécrétion des vingt-quatre heures, nous constatons encore qu'en phase oligurique la quantité de chlorures éliminés est toujours plus élevée. Quant aux chlorures sanguins, ils sont à un taux plus élevé en phase de polyurie qu'en phase d'oligurie.

b) Le dosage de l'extrait sec du sang est un peu plus élevé en phase oligurique qu'en phase polyurique, contrairement à ce qui existait chez le malade précédent. Quant à la réfractométrie, le chiffre est plus élevé en phase polyurique. Mais ces différences sont peu marquées.

c) Le dosage des bases puriques urinaires et de l'acide urique décèle des chiffres sensiblement normaux.

Ces deux observations suggèrent les conclusions suivantes :

a) *L'hydrémie sanguine n'explique pas la polyurie.* En effet, si les valeurs de l'extrait sec montrent dans l'observation II une concentration un peu plus élevée en phase oligurique, les mêmes épreuves révèlent un phénomène inverse chez notre premier malade. Chez ce dernier le taux de l'extrait sec était respectivement de 22 gr. 21 en période polyurique et de 21 gr. 50 en période oligurique : l'hydrémie était donc plus élevée en période oligurique qu'en période polyurique. De toute façon les différences entre les deux périodes, dans chaque cas, sont peu sensibles alors que la différence entre les volumes excrétés s'avère considérable. Les données de la réfractométrie ne montrent également que des différences très légères.

b) *Le rein n'avait pas perdu le pouvoir de concentrer les chlorures*, puisqu'en augmentant la quantité de chlorures ingérés on augmente le taux de la concentration qui passe de 0,35 p. 1 000 à 0,90 et 1 gr. 05 p. 1 000.

Si nous étudions *la chlorurémie*, nous constatons que dans l'observation I elle était plus élevée en phase oligurique, moins élevée dans l'observation II; il est vrai que dans ces deux cas le

dosage des chlorures a été opéré sur sang total, ce qui constitue une cause d'erreur. En tous cas, nous constatons qu'hydrémie, chlorurémie présentent des modifications minimes et de sens inverse chez nos deux malades, alors que le syndrome polyurique est identique et réagit de la même façon à l'extrait postérieur d'hypophyse. Donc, nous saisissons vraisemblablement dans ces phénomènes des manifestations contingentes, secondaires, variables, et non directement en rapport avec le mécanisme réel du syndrome.

c) Nous avons pu nous assurer, chez notre premier malade, *de la précession de la polyurie* sur la sensation de soif et la polydipsie.

Étude critique de la physio-pathologie du diabète insipide (386).

Il s'agit là d'une étude d'ensemble du syndrome et particulièrement des modifications humorales. Nous exposons les différentes théories émises.

Dans cette discussion concernant la physiologie pathologique du diabète insipide, il semble bien que *trois points sont acquis* au sujet desquels peu d'objections peuvent s'élever actuellement :

1° *La polyurie peut être expérimentalement créée par une lésion nerveuse.* Qu'il s'agisse de la piqûre du bulbe de Cl. Bernard, de lésions du cortex (Bechterew), du cervelet (Eckhardt), du thalamus (Aschner), de l'hypophyse, etc., ou de la lésion des noyaux infundibulo-tubériens (Camus, Roussy, Gournay et Le Grand);

2° *Le même syndrome peut survenir sans qu'il existe de lésions nerveuses décelables;*

3° *L'extrait hypophysaire postérieur jouit de propriétés électives sur la polyurie du diabète insipide;* l'intensité et la rapidité de cette action est telle qu'on ne peut nier l'existence, dans l'extrait hypophysaire postérieur, d'une substance douée d'une action pharmacodynamique spéciale.

Ces trois faits une fois admis, nous rappellerons que le trouble

essentiel du diabète insipide réside dans une *anomalie dans le métabolisme de l'eau*, ou, si l'on préfère, un abaissement du seuil de l'eau.

Cet abaissement peut ressortir de mécanismes multiples. L. Ambard admet dans ce cas deux facteurs, l'un nerveux et l'autre humoral. Le facteur nerveux relèverait d'une lésion du plancher du quatrième ventricule, du centre infundibulo-tubérien ou même d'autres régions nerveuses. Le facteur humoral ressortirait d'une ingestion excessive d'eau, de la présence de certaines toxines (tuberculine).

Pour notre part, nous pensons que les deux grands types de diabète insipide (sans exclure d'une façon absolue la possibilité de diabète d'ordre humoral d'autre origine) se classent de la façon suivante :

1° Il existe *un type de polyurie insipide qui réagit spécifiquement à l'extrait hypophysaire postérieur*; cette substance se révèle comme une véritable hormone. Dans ces conditions, il est rationnel de penser que le fonctionnement du lobe postérieur de l'hypophyse est anormal et par conséquent que la sécrétion de l'hypophyse joue bien un rôle dans le métabolisme de l'eau et le mécanisme de la diurèse. C'est le diabète *insipide ordinaire* ou *diabète hypophysaire*.

2° Il existe *un type de polyurie insipide qui n'est que peu ou pas modifié par l'extrait hypophysaire postérieur :* ces cas sont, cliniquement beaucoup plus rares que les précédents; ils représentent une minorité très nette; ils existent *indubitablement au point de vue expérimental*; peut-être certains d'entre eux appartiennent-ils à la polyurie due à une lésion de la zone infundibulo-tubérienne. Mais d'autres régions nerveuses que celle-ci pourraient également les provoquer. Il s'agit là de *diabète insipide d'origine nerveuse.*

Du rôle thérapeutique de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide (388).

Après avoir exposé le mode d'action de l'extrait hypophysaire postérieur et son effet dans le diabète insipide, nous étudions les

différentes modalités d'administration et insistons plus particulièrement sur la *voie nasale* qui nous a donné de très beaux succès. L'activité de cette voie avait été signalée par Cushing puis par Blumgart. Madame Choay l'avait également étudiée. Mais elle était jusqu'ici peu employée, du moins en France. C'est la voie de choix.

La durée d'action de la médication est variable. Habituellement transitoire, elle peut cependant donner lieu à de véritables améliorations. Nous avons pu relever des cas où le traitement put être cessé pendant 15 jours et même 4 mois et demi.

1° L'*extrait hypophysaire postérieur se comporte dans la plupart des cas de diabète insipide comme une médication spécifique.* Les autres médications qui, dans quelques cas, ont pu déterminer des modifications du syndrome, ne sont pas comparables, ni dans leur rapidité d'action, ni dans leur intensité, à l'extrait de post-hypophyse. On peut même dire que nous possédons, dans notre arsenal thérapeutique, peu de médicaments dont l'activité *soit plus surprenante et plus rapide que celle de l'extrait hypophysaire postérieur.*

2° Dans quelques cas, un diabète insipide réagissant parfaitement à l'extrait hypophysaire postérieur *peut être modifié de la même façon par la ponction lombaire ou par le traitement syphilitique, soit d'une façon transitoire, soit d'une façon définitive.*

Ces médications, à notre avis, agissent alors comme des médications d'ordre étiologique, capables de rétablir dans des conditions de fonctionnement normal un système physiologique. Elles n'autorisent pas à mettre en doute la spécificité de l'extrait hypophysaire postérieur.

3° Dans quelques cas, 5 p. 100 au maximum, *l'action de l'extrait hypophysaire postérieur est douteuse ou nulle.* Simultanément, d'autres méthodes thérapeutiques peuvent compter des succès. Ces faits, d'ordre exceptionnel, relèvent vraisemblablement d'une pathogénie différente de celle qui régit le diabète insipide dans sa modalité commune.

E. — SYNDROME ENTÉRO-RÉNAL (385, 449).

Dans un rapport presenté à la Société d'Hydrologie de Paris nous faisons une étude d'ensemble du syndrome entéro-rénal.

1° Un trouble digestif est souvent à l'origine des inflammations du rein.

2° Les manifestations rénales d'ordre digestif comprennent :

D'une part, les *néphrites proprement dites*, relevant d'infections légères (angine, entérite), ou plus souvent de troubles fonctionnels digestifs (insuffisance sécrétoire, troubles dyspeptiques, albuminurie du blanc d'œuf, etc.). Les néphrites se manifestent, soit par de l'albuminurie intermittente, soit par des accès de néphrite aiguë, soit enfin par des poussées latentes et répétées finissant par déterminer à la longue des signes nets de néphrite chronique.

D'autre part, les *pyélonéphrites suppurées* dont le colibacille est l'agent le plus habituel.

3° Le traitement des localisations rénales doit viser un double but :

a) Modifier l'état intestinal;

b) Agir sur l'élément rénal.

Nous avons pu obtenir avec le sérum de Vincent d'excellents résultats.

De l'intérêt diagnostique et pronostique de la pyélonéphrite colibacillaire (449).

Nous insistons dans ce travail sur les difficultés diagnostiques et sur l'importance d'une thérapeutique active.

Les néphrites de l'adulte sont parfois la résultante de néphrites colibacillaires antérieures non diagnostiquées ou mal soignées.

F. — THÉRAPEUTIQUE DES AFFECTIONS RÉNALES

Les cures de régime dans les néphrites (367).

Nous exposons les différents régimes et leurs indications au cours des divers types de néphrites : néphrite simple sans insuf-

fisance fonctionnelle (albuminurie dite fonctionnelle) et néphrites compliquées d'insuffisances fonctionnelles, — néphrite avec œdèmes — néphrite avec azotémie — néphrite mixte.

Diurétiques mercuriels (377).

L'emploi du mercure comme diurétique est de date ancienne. Paracelse, Morgagni, Stockes, Graves, van Swieten et Hoffmann connaissaient l'action diurétique des composés mercuriels. Mais cette médication était tombée dans l'oubli. Dans son formulaire magistral, Bouchardat, en 1840, préconisait cependant comme pilules diurétiques des pilules composées de scille (5 centigrammes), digitale, calomel (3 centigrammes). Jendrassik longtemps après, en 1886, insistait sur la diurèse par le calomel dans l'hydropisie des cardiaques et ses travaux furent vulgarisés en France par Huchard et Germain Sée.

Depuis cette époque, de nombreux auteurs se sont occupés de la question; certains ont montré le rôle diurétique du cyanure de mercure, d'autres avec Saxl et Heilig ont préconisé l'emploi d'un nouveau composé, le *novasurol* (véronal + hydrate de mercure chlorophénoxyacétate de soude).

De production allemande comme le précédent, le *salyrgan*, créé en 1923 par la maison Meister (Lucius), serait un composé mercurique de salicilallylamido-acétate de sodium en solution à 10 p. 100.

En France, Fourneau et Gérard ont obtenu un composé le 440 B qui serait un produit d'addition de l'acétate mercurique sur l'acide salicylallylamido-acétique, assez voisin du salyrgan, mais en différant cependant notamment en ce qui concerne sa stabilité plus grande.

Uu certain nombre de travaux ont paru récemment en France concernant l'emploi de ces nouveaux composés. Nous citerons ceux de Tiffeneau et Mouquin, R. Giroux et Schmidl, Carnot, Bariéty et Boltansky, Schmidl, Pellissier et Schmidl.

Nous avons nous-même cherché à nous rendre compte de l'action thérapeutique de deux de ces produits, le novasurol d'une

part, le 440 B d'autre part, qui nous a été aimablement fourni par M. Launoy.

Le novasurol a été prescrit en injections intramusculaires à la dose de 1 à 2 centimètres cubes tous les jours pendant deux à trois jours, ou tous les deux jours, ou 2 fois par semaine pendant deux à trois semaines.

Le 440 B a été injecté dans le muscle à la dose de 1 à 1 cm^3 5 à quatre ou cinq jours d'intervalle.

Tous les malades étaient au régime déchloruré.

Remarques. — L'action diurétique de ces deux composés a été très nette sauf chez un malade; le 440 B a paru plus actif que le novasurol. Cette action a été très éphémère : un à deux jours.

Nos conclusions sont donc conformes à celle de Carnot, Bariéty et Boltansky, Schmidl, Pellissier et Schmidl, Mouquin, Giroux et Schmidl.

Cette action diurétique n'a pas toujours cependant été très intense ni absolument constante.

L'action qui nous a paru la plus nette, la plus importante et qui n'a fait défaut qu'une fois chez un cirrhotique atteint très gravement, est une *élévation considérable de la concentration du chlorure de sodium dans l'urine.*

L'effet est d'autant plus manifeste que nous avons pu suivre les malades pendant plusieurs semaines en dosant chaque jour les chlorures urinaires : le jour et le lendemain de l'injection la concentration de l'urine en chlorure de sodium passait de 0,23 à 5, de 0,58 à 5,96, de 0,15 à 5,04.

Nous avons même vu se produire cette hyperconcentration urinaire lorsque la diurèse hydrique faisait défaut.

Nous tenons tout particulièrement à insister sur cette dissociation de la sécrétion urinaire, le NaCl étant concentré par le rein alors que la diurèse hydrique faisait défaut ou était peu marquée.

Cette exagération de la sécrétion des chlorures durait quarante-huit heures au plus et était moins intense le deuxième jour que le premier.

Nous ajouterons que l'étude du NaCl du plasma nous a montré

dans quelques cas une légère élévation du taux du NaCl sanguin : 6,67 au lieu de 6,32.

Il est très intéressant, au point de vue de la physio-pathologie du rein de noter cette dissociation dans la fonction sécrétoire de l'organe; on arrive à faire excréter le NaCl à un taux de concentration plus de 10 et 20 fois supérieur alors que la sécrétion hydrique n'est pas modifiée ou même est diminuée.

Nous pensons que l'action du novasurol et du 440 B se caractérise surtout par la *diurèse chlorurée* encore plus que par la diurèse hydrique. Tiffineau et Boyer avaient noté que les mercuriaux « aboutissaient même malgré l'importance de la diurèse à une augmentation en valeur absolue de la concentration des chlorures de l'urine ». Muhling, Kulcke, Blum, Ellinger, Brunn, Bohn, etc., avaient fait pareille constatation. Nous allons plus loin dans nos conclusions : nous estimons que l'hyperconcentration peut se produire même en dehors de toute diurèse hydrique.

Nous ne nous étendrons pas sur les indications de ces diurétiques :

Cependant nous devons attirer l'attention sur les dangers qu'il peut y avoir à prescrire ces diurétiques au cours des *néphrites en évolution* et particulièrement au cours des néphrites aiguës. Il est certain que les sels mercuriels sont doués d'un pouvoir lésionnel sur l'épithélium rénal; qu'à très petites doses on n'obtienne que des phénomènes dits « d'irritation » et des modifications facilement réparables, la chose est probable. Il n'en est pas moins certain que de prescrire à des néphrétiques aigus de semblables diurétiques comme le proposent certains auteurs nous paraît irrationnel. Une cellule lésée est une cellule *très fragile*. Elle doit être mise au repos et ne doit pas être soumise à des processus irritatifs conduisant à son hyperfonctionnement; la dose minime qui ne produit sur une cellule normale que des phénomènes d'irritation simple pourra développer sur une cellule malade des modifications plus importantes.

C'est pour cette raison que l'usage des diurétiques mercuriels nous paraît absolument contre-indiqué chez les néphrétiques aigus.

Les régimes chlorurés et déchlorurés dans les néphrites (500).

Dans cette monographie nous étudions les indications respectives des régimes déchlorurés et chlorurés dans les affections rénales.

G. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Le glycogène du foie et du muscle chez le chien néphrectomisé (479).

Nous avons expérimenté chez six chiens.

La suppression de la sécrétion rénale par néphrectomie double n'intervient que peu sur la glycémie sucre libre; par contre elle abaisse le plus souvent considérablement le glycogène hépatique et musculaire; l'injection de phlorizoside à ces animaux ne modifie pas les réactions précédentes.

APPAREIL HÉMO-CARDIO-VASCULAIRE

Anémie pernicieuse et traitement par l'ingestion du foie de veau (méth. de Whipple) (373).

Nous avons été en France après Aïtoff et G. Lœwy, les premiers à publier les effets de l'ingestion du foie de veau au cours de l'anémie pernicieuse. Depuis cette époque, les travaux se sont multipliés montrant l'importance thérapeutique de cette médication.

Dans les deux observations que nous avons rapportées en 1927, nous faisions les constatations suivantes.

1° L'effet thérapeutique a été dans les deux cas remarquablement rapide et efficace. Chez une de nos malades il s'agissait d'une anémie pernicieuse très grave, l'état général étant profondément atteint. Il existait des hémorragies spontanées sous-cutanées. Toutes les médications utilisées avaient échoué : transfusions sanguines répétées, radiothérapie, rayons ultra-violets, moelle osseuse, arsenic et fer, extrait de rate, oxygénation sous-cutanée. Seule l'ingestion du foie a amené une véritable résurrection ;

2° Cet effet s'est jugé par une ascension rapide des hématies. La teneur en hémoglobine n'a pu malheureusement pas être prise ;

3° On a constaté une véritable fonte des œdèmes chez les deux malades ;

4° Enfin, certains troubles digestifs, notamment une diarrhée profuse et résistant à tout remède, ont disparu rapidement.

Nous ne discuterons pas ici le mode d'action du foie, ainsi ingéré. Nous ferons remarquer cependant que le foie n'est pas ingéré cru, mais *cuit*.

Loin de nous la pensée de considérer que la méthode de Whipple doit réussir dans tous les cas d'anémie pernicieuse et d'anémie grave, mais comme elle est d'un emploi extrêmement simple et sans aucun danger, il apparaît qu'elle constitue une ressource thérapeutique précieuse. Nous l'avons utilisée dans deux autres cas d'anémie grave et les résultats obtenus ont été excellents.

Il est difficile de voir ici le résultat d'une simple coïncidence; l'effet fut trop marqué et trop rapide et surtout l'inefficacité de tous les autres traitements employés vient témoigner de l'activité de la méthode thérapeutique. Quelle sera la durée de l'amélioration? S'agit-il de guérison vraie ou de simple amélioration passagère comme on en voit parfois dans l'anémie pernicieuse? Nous ne pouvons rien affirmer, seul le temps nous permettra d'émettre un avis autorisé. Quelle que soit cependant la durée de l'amélioration, il est important de noter son existence et l'arrêt temporaire tout au moins des syndromes morbides.

Étude anatomo-clinique d'un cas de rupture du cœur (382).

Cette observation a trait à l'étude d'un cas de rupture du cœur secondaire à un infarctus très récent du myocarde que l'examen histologique seul a permis d'affirmer.

Le malade entre à l'hôpital pour de la tachycardie avec arythmie et une hypertension artérielle modérée à 19-10. Brusquement le 17e jour de son hospitalisation survient un état de malaise extrême accompagné de vomissements qui s'atténue quelques heures plus tard. Puis brusquement, neuf heures après l'apparition de ces troubles, le malade meurt subitement.

La rupture du cœur s'est faite au niveau de la pointe ventriculaire gauche, il existe une artérite intense des coronaires spécialement de la gauche qui est presque oblitérée.

L'examen histologique décèle en dehors des lésions récentes de l'infarctus, des altérations profondes et anciennes de la paroi cardiaque secondaires à des infarctus minimes latents cliniquement et ayant abouti à une atrophie régionale.

Extraction d'un produit hypertensif à partir d'un Ephedra d'origine française (459).

Nous avons étudié avec P. Gérard les effets d'un produit hypertensif extrait d'un Ephedra venant de Chine et des Ephedra venant de France.

Les Ephedra de provenance française contiennent un produit hypertenseur qui est vraisemblablement de l'éphédrine gauche. La préparation des extraits actifs est très délicate, à cause des isomérisations qui se produisent facilement au cours des manipulations. Il paraît possible de fabriquer, à partir des Ephedra, des extraits à pouvoir hypertensif supérieur à celui de l'alcaloïde isolé de la plante.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Abcès du poumon au cours d'une pneumonie (414).

Cette observation est intéressante à divers titres :

1° Elle démontre l'existence d'une collection creusée à l'intérieur du parenchyme pulmonaire. On aurait pu penser à une pleurésie interlobaire classique, en réalité la pièce anatomique montre l'abcès avant qu'il ait pu s'ouvrir dans la scissure, dont il est nettement indépendant.

2° Elle montre la rapidité d'évolution de l'abcès pneumonique, car il ne s'agit pas là d'hépatisation grise diffuse.

3° Enfin, elle témoigne de l'inefficacité du traitement par le sérum et le vaccin. On a fait à cette malade, dès le début de sa pneumonie, une médication combinée : sérum antipneumococcique et vaccin antipneumo-strepto : en tout 200 centimètres cubes de sérum. Cette médication n'a en rien modifié l'allure de la pneumonie ; surtout elle n'a pas empêché la formation rapide d'un abcès.

Spirochétose nodulaire nécrotique (450, 451).

Nous avons minutieusement étudié avec Waitz un cas de spirochétose nodulaire nécrotique. De nombreuses figures histologiques illustrent le texte de notre mémoire.

Dans cette observation la lésion nécrotique constitue la lésion principale. Elle mérite d'être individualisée à la fois pour ses caractères anatomiques et pour son étiologie spirochétienne.

Anatomiquement, il s'agit d'une *nécrose nodulaire* représentée

par des nodules isolés ou agminés, disséminés dans le parenchyme pulmonaire et dans la plèvre viscérale. Le stade initial est une alvéolite séreuse ou séro-épithéliale avec épaississement notable de la cloison alvéolaire. Deux caractères principaux viennent signer la nature particulière de ce processus nécrotique : d'une part, l'importance des lésions d'endartérite et d'autre part le peu d'intensité de la réaction périnodulaire, en dehors toutefois de l'existence fréquente de cellules géantes. Indiscutables elles sont le plus souvent isolées, en pleine alvéole, en lisières des nodules ou au contact des zones aberrantes d'alvéolite nécrotique. Ces nodules diffèrent nettement des nodules analogues connus jusqu'ici, des tubercules ou des nodules syphilitiques en particulier.

La présence de spirochètes, et de spirochètes seuls, au niveau des zones nécrotiques vient d'ailleurs affirmer l'autonomie de telles lésions. Ces spirochètes, jamais accompagnés de bacilles fusiformes, ressemblent absolument à ceux décrits par MM. Bezançon et Etchegoin dans la paroi des gangrènes pulmonaires. Ils sont particulièrement abondants en lisière des nodules et dans les zones d'alvéolite nécrotique. A ce niveau il est intéressant de noter leur prédominance dans la cloison interstitielle elle-même et de rapprocher ces faits de la disposition du tréponème dans certaines pneumonies syphilitiques du nouveau-né. De même que dans celles-ci, les parois artérielles et les proliférations endartérielles fourmillent de spirochètes.

Si la présence de ces spirochètes est constante au niveau des lésions nécrotiques, à condition bien entendu que les fragments aient été fixés d'une manière suffisamment précoce et suffisamment intense, *il nous a été par contre impossible de déceler en ces zones d'autres germes.* La recherche du bacille de Koch en particulier est restée négative sur de très nombreuses coupes. Quant aux germes banaux : cocci ou bâtonnets, les méthodes de Gram et de Manouélian n'en ont montré qu'autour des zones nécrotiques, en pleine alvéolite banale séro-épithéliale ou séro-leucocytaire et jamais à l'intérieur même du nodule. L'examen clinique du malade, son interrogatoire et les recherches de laboratoire

effectuées chez lui n'avaient d'ailleurs permis de déceler ni la tuberculose, ni la syphilis.

L'existence d'une telle lésion nécrotique justifie la conception d'une *spirochétose pulmonaire autonome* destinée à prendre place à côté des spirochétoses bronchiques et des spirochétoses gangréneuses. Cette thèse a certes été soutenue depuis longtemps et dans le livre de Delamare sont relatées un certain nombre d'observations de pneumonies, de broncho-pneumonies et de congestions pulmonaires avec présence de spirochètes dans l'expectoration; mais la preuve anatomique n'a pu être fournie dans les cas favorables et, dans les cas mortels, l'autopsie n'a permis de constater que des lésions pulmonaires banales nullement nécrotiques et dont l'étude histo-bactériologique ne semble pas avoir été effectuée.

Parmi les nodules que nous avons étudiés quelques-uns et particulièrement ceux qui se trouvaient au voisinage des cloisons ou des vaisseaux avaient une tendance très nette à l'enkystement. Il n'est donc pas illogique d'admettre la possibilité d'une évolution favorable d'une telle spirochétose. Aussi pensons-nous que l'on ne saurait trop rechercher les spirochètes dans l'expectoration des malades atteints de pneumopathies aiguës, subaiguës ou chroniques, non gangréneuses, qui ne font pas leur preuve.

Cette notion de spirochétose prend une importance considérable du point de vue thérapeutique et, de même que dans ces pneumopathies mal déterminées on institue un traitement d'épreuve par l'émétine, un *traitement arsenical* nous semble justifié.

Le processus gangréneux apparaît ici comme un processus secondaire surajouté à la spirochétose pulmonaire. Cliniquement la fétidité de l'haleine et de l'expectoration n'est survenue qu'après une longue phase évolutive de deux mois pendant laquelle le malade se présentait comme un broncho-pneumonique chez lequel on pouvait discuter l'existence d'une suppuration pulmonaire. De même au point de vue anatomique la lésion primordiale, très souvent isolée, est le nodule nécrotique à spirochètes et l'étude histologique permet de voir la greffe sur ce nodule de la flore de Veillon, l'installation du processus sphacélique putride aboutis-

sant à la caverne gangréneuse. Là où il y avait un nodule nécrotique isolé apparaît une cavernule dans la paroi externe de laquelle persiste une bande nécrotique à spirochètes. Là où les nodules nécrotiques étaient confluents se produit une cavité spongieuse gangréneuse. Ainsi se trouve réalisée une pneumonie disséquante gangréneuse qui mérite de prendre place à côté des autres variétés de pneumonie disséquante.

Cette observation permet de dissocier de manière remarquable *le rôle respectif du spirochète et de la flore de Veillon*. Le spirochète détermine une alvéolite particulière suivie de nécrose sans tendance à la fonte ulcéreuse. A lui seul il est incapable de produire le sphacèle putride. De son côté à elle seule la flore de Veillon entraîne ici des lésions banales de broncho-pneumonie mais jamais de gangrène. Pour que celle-ci se produise il faut que la flore de Veillon par embolie vasculaire ou par toute autre voie arrive au contact de la substance nécrotique formée par le spirochète. Elle y trouve un terrain de culture électif et en détermine la fonte sphacélique. En quelque point de la cavité gangréneuse qu'on examine sa paroi, la présence d'une bande, d'une coque nécrotique à spirochètes y est constante. Nulle part, pour ainsi dire, la flore de Veillon n'est en contact direct avec le parenchyme pulmonaire sain.

Nous n'avons nullement l'intention de généraliser à la *gangrène pulmonaire habituelle* les constatations faites dans cette observation certainement exceptionnelle. Les recherches de Veillon et de ses collaborateurs ont bien montré la possibilité de réaliser des gangrènes pulmonaires typiques par l'injection à l'animal d'une association de plusieurs anaérobies. Mais on ne peut s'empêcher d'être frappé par l'analogie entre les faits que nous avons notés et les constatations bactériologiques et histologiques effectuées ces dernières années à la suite des travaux de MM. Bezançon et Etchegoin. La présence des spirochètes dans les crachats, l'existence dans la paroi gangréneuse d'une zone à spirochètes dite d'extension se sont révélées à peu près constantes. Parfois même le rôle du spirochète semble nettement prédominer. Il en est ainsi dans certaines pneumopathies gangréneuses relativement peu fétides et à évolution

favorable. Bien plus, en analysant avec soin les diverses observations de gangrène pulmonaire, on relève la fréquence d'une véritable phase préfétide plus ou moins importante.

Si, par conséquent, spirochètes et anaérobies peuvent infecter le poumon simultanément, dans d'autres cas l'infection spirochétienne précède l'intervention de la flore de Veillon. C'est cette première étape préfétide dont il faudrait faire le diagnostic afin de tenter une thérapeutique arsenicale.

APPAREIL NERVEUX

Myopathie myotonique (442).

Notre malade présente à la fois le syndrome myopathique et le syndrome myotonique.

Le *syndrome myopathique* si spécial est en effet très net : apparition tardive, absence de caractère familial et héréditaire, prédominance distale de l'amyotrophie contrastant avec l'intégrité rhizomélique. Nous insisterons particulièrement sur l'aspect du visage avec le pseudo-ptosis, l'atrophie des masticateurs et la lèvre inférieure en bénitier, s'opposant à l'absence d'une lèvre supérieure dite de tapir. Nous tenons enfin à mettre en valeur l'atteinte des muscles du cou, car nous croyons qu'elle constitue le plus souvent la véritable localisation initiale de l'amyotrophie.

Le *syndrome myotonique* est également incontestable. Nous n'accordons pas une grande valeur diagnostique à la réaction myotonique électrique; les travaux de Huet et de Bourguignon ont montré son existence constante dans les formes banales de myopathie. Par contre, la lenteur de la décontraction volontaire, ainsi que la réaction myotonique obtenue par la percussion directe du muscle, possèdent une valeur certaine. Ce sont ces deux symptômes qui rapprochent réellement cette affection de la maladie de Thomsen et qui légitiment le terme de myopathie myotonique.

Un fait cependant mérite d'être souligné : c'est le contraste existant entre la topographie des muscles atrophiés et celle des muscles donnant la réaction myotonique. Le syndrome myotonique déborde très largement le syndrome amyotrophique. Tout

se passe schématiquement comme si les fibres musculaires présentaient d'abord le stade de myotonie, qui disparaîtrait peu à peu en même temps que s'établirait le stade d'amyotrophie.

On est peut-être en droit par contre d'admettre un certain degré d'*insuffisance parathyroïdienne* : nous croyons en effet qu'un rapprochement s'impose entre la myopathie myotonique et la tétanie.

MM. Faure-Beaulieu et Desbucquois avaient déjà signalé chez leur malade l'ébauche du signe de Trousseau et ils montraient d'autre part l'identité du syndrome humoral habituel de la tétanie et de la myopathie myotonique : augmentation de la réserve alcaline, hypocalcémie, hypophosphaturie, calvitie, cataracte bilatérale, atrophie testiculaire, dystrophie du tissu cellulaire sous-cutané. Le métabolisme basal est légèrement abaissé.

Il existe chez notre malade un certain degré d'insuffisance parathyroïdienne; on constate un signe Chvostek des plus nets. L'épreuve de. l'hyperémie renforce nettement l'élément myotonique.

Un tel ensemble de traits communs autorise, nous semble-t-il, à accorder un rôle assez important à l'insuffisance parathyroïdienne. Tout se passe comme si celle-ci était responsable du syndrome myotonique et du syndrome dystrophique; et c'est peut-être cet élément, surajouté au syndrome myopathique, qui individualise cette entité spéciale qu'est la myopathie myotonique.

Une telle conception autorise également des tentatives thérapeutiques analogues à celles employées dans la tétanie (sels de chaux, rayons ultra-violets, stérols irradiés, et surtout opothérapie parathyroïdienne).

Érythromélie de Pick-Herxheimer et paraspasme bilatéral (466).

Notre malade présente associées deux affections rares : l'érythromélie de Pick-Herxheimer et le paraspasme facial de Sicard et Haguenau.

La première affection décrite par Pick, appelée par Herxheimer

acrodermatite chronique atrophiante, survient entre trente et cinquante ans, chez l'homme de préférence. Débutant presque toujours par les extrémités des membres inférieurs, elle s'étend ensuite de l'extrémité vers la racine en se propageant le long des crêtes osseuses. Après le stade de tuméfaction érythémateuse qui semble être inflammatoire, on voit se développer une atrophie progressive; la peau se plisse, devient trop lâche; la sécrétion sudorale se tarit; les poils tombent.

Cette affection a une anatomo-pathologie particulière ; au début, infiltrat cellulaire du derme; au stade atrophique, le derme papillaire est remplacé par une lame conjonctive rectiligne; les fibres élastiques sont diminuées.

Cette maladie a été l'objet de travaux dans les pays de l'Europe centrale, où elle semble plus fréquente que dans nos régions. Ce caractère a été noté par Pautrier à la Réunion dermatologique de Strasbourg où fut rapportée la question de l'érythromélie. Il est assez curieux de remarquer que notre malade, née en Franche-Comté, a vu sa maladie commencer au cours d'un séjour à Berlin.

Notre malade présente un type remarquable de cette affection.

On range celle-ci le plus souvent dans le groupe des ecto-sympathoses. Les modifications de la chronaxie sont chez notre malade régionales, ni radiculaires, ni nerveuses périphériques; elles correspondent au trouble vaso-moteur cutané qui leur est superposé. D'autre part l'existence d'un *paraspasme facial*, dont les relations avec un trouble sympathique ou parasympathique semblent probables, paraît venir confirmer cette interprétation.

Le *paraspasme* est une affection très rarement rencontrée survenant presque toujours à un âge avancé.

A part quelques variantes, rareté des crises, possibilité de les déclencher, contracture surtout tonique, notre malade reproduit le tableau ordinaire du paraspasme bilatéral. La recherche des chronaxies n'avait jamais été faite dans des cas semblables; en montrant leur caractère normal dans le territoire du paraspasme, notre observation affirme l'origine centrale du phénomène.

Nous constatons chez notre malade un métabolisme basal normal, une glycémie de 1,71, une calcémie de 0,11.

Par un dernier point notre observation de paraspasme diffère des cas publiés; habituellement la thérapeutique est désarmée; dans notre cas il y eut amélioration considérable, puisque les crises ont actuellement disparu.

Cette guérison a été obtenue par M. Bourguignon au moyen de la diélectrolyse trans-cérébrale de magnésium.

La réunion de ces deux affections plaide en faveur d'une origine nerveuse, peut-être sympathique; le terrain (obésité, hyperglycémie, hypercalcémie) n'est peut-être pas indifférent. Dans l'érythromélie il y a atteinte et trouble du sympathique périphérique, avec manifestations trophiques, vaso-motrices, sudorales; l'augmentation des chronaxies dans le territoire musculaire des lésions cutanées confirme cette interprétation.

La pathogénie du parapasme est complexe. Son origine centrale n'est pas niable, non plus que la transmission de l'influx par une voie autre que la voie motrice usuelle. Sicard admettait, à la suite d'une observation vraiment expérimentale, le passage par les nerfs sympathiques. En réalité, on ne peut affirmer que l'utilisation d'une voie extra-pyramidale, mais on ne peut conclure quant au siège de la lésion : centres extra-pyramidaux, ou sympathique central.

FOIE

Remarques sur l'apparition de la graisse décelable histologiquement dans la cellule du foie (420).

A la suite de nombreuses expériences faites en collaboration avec André Mayer, G. Schaeffer, nous avons cherché à nous rendre compte en comparant l'analyse chimique à l'examen histologique, si on pouvait établir des rapports dans le foie entre l'état de la graisse sur les coupes et la teneur en acides gras et en phosphore lipoïdique.

En examinant plus de mille préparations faites à partir des foies de plus de cent lapins, jamais en aucun cas à l'état normal, nous n'avons observé dans les cellules du foie du lapin des gouttelettes de graisse colorées par l'acide osmique. L'analyse chimique rend vraisemblable l'idée que tous les acides gras présents seront engagés dans des combinaisons phosphorées.

Quand la teneur en acides gras du foie augmente, que va-t-il se passer? L'état du rapport $\frac{\text{acides gras}}{\text{phosphore lipoïdique}}$ va nous l'apprendre.

Ce rapport peut ne pas changer, et alors c'est que les acides gras continuent à être engagés dans des combinaisons du type phosphatide. Dans ce cas nous avons montré que les mitochondries s'accroissent en grosseur et en nombre. Mais il n'apparaît toujours pas de gouttelettes colorables par l'acide osmique.

Mais il y a des cas où ce rapport varie; la teneur en acides gras s'accroît et parfois de telle manière qu'il est chimiquement impossible qu'ils soient engagés en totalité dans les phosphatides. Nous avons dressé une statistique concernant 68 lapins, nous

avons étudié également le foie de l'oie au cours de l'engraissement, tant que le rapport $\frac{\text{acides gras}}{\text{phosphore lipoïdique}}$ ne dépasse pas 24, on ne constate pas la présence de graisse colorable par l'acide osmique. Dès que ce rapport dépasse 24, on en aperçoit et d'autant plus qu'il est plus élevé.

Un simple examen histologique permet donc de prévoir la valeur du rapport $\frac{\text{acides gras}}{\text{phosphore lipoïdique}}$ dans une cellule d'un type donné.

Contribution à l'étude histochimique de la pathologie du métabolisme du fer chez l'Homme (504).

Nous avons étudié avec M. Doubrow l'état du fer tissulaire.

Le fer peut former différents dépôts dans les tissus humains. Les uns sont des complexes protidiques; ils ne peuvent être décelés histologiquement que par la méthode de micro-incinération. Les autres forment des dépôts de pigments ferrugineux dont le fer est ionisé et par conséquent décelable par les réactifs chimiques. Leur emploi montre que l'ion fer peut figurer dans les pigments soit comme ion bivalent, soit comme ion trivalent.

L'énergie nécessaire à la dissociation de la molécule protidique et à l'oxydation du pigment ferrique déposé est vraisemblablement fournie par les tissus *in loco*.

L'étude des pigments ferriques pose ainsi, en dernière analyse, le problème du cycle interne de l'énergie et des fonctions oxydasiques des tissus.

RHUMATISMES ET AFFECTIONS OSSEUSES

Étude biologique et clinique de l'action du radon dans le rhumatisme chronique (467).

En utilisant un appareil spécialement conçu et mis au point par M. Lepape, nous avons pu obtenir des doses exactes de radon.

Nos traitements ont été conduits avec des doses de 150 à 300 millimicrocuries par jour.

Nous faisons reposer nos conclusions à la fois sur les constatations cliniques et sur des chiffres qui, obtenus dans des conditions expérimentales bien délimitées, sont significatives. Nos recherches ont porté sur 25 rhumatisants.

Au point de vue humoral nous avons pu faire les constatations suivantes :

Une augmentation de la diurèse qui s'est produite quelquefois rapidement dans les deux ou trois premiers jours du traitement, mais, le plus souvent, d'une façon progressive, atteignant son maximum dans la deuxième semaine et paraissant, dans ce cas, se fixer à un chiffre supérieur à celui du début ;

Une augmentation de l'excrétion des purines et, parallèlement, de l'acide urique. Cette uricurie était le plus souvent liée à l'augmentation de la diurèse. Dans 2 cas cependant, nous avons noté une concentration urinaire de l'acide urique, tandis que la diurèse n'avait pas augmenté.

L'élimination de l'urée n'avait pas été sensiblement modifiée.

Dans le sang, nous avons noté, dans la grande majorité des cas, une baisse de l'uricémie plus ou moins accentuée, atteignant parfois 40 p. 100. Cette diminution du taux de l'acide urique plasma-

tique a toujours coïncidé avec une augmentation de l'excrétion urique; inversement, ayant observé, dans un cas, l'augmentation de l'uricémie, nous avons noté une diminution de l'uricurie.

Au point de vue clinique, nous avons retenu trois actions :

Une action sédative, survenant généralement avec rapidité, et qui ne représente parfois que le seul résultat du traitement;

Une action locale, tissulaire, provoquant une diminution du gonflement des zones périarticulaires et favorisant la motilité des articulations;

Une amélioration de l'état général, se traduisant, en dehors des signes subjectifs, par une augmentation du poids et un relèvement de la formule sanguine;

Nous n'avons pas observé pratiquement le réveil de crises douloureuses violentes, chez les goutteux, sous l'action du traitement. Nous avons seulement noté quelquefois une légère réaction douloureuse, survenant dès les premiers jours et qui n'est d'un pronostic heureux que si elle cède rapidement.

Recherches sur l'acide urique et le calcium au cours de divers états goutteux et rhumatismaux (401).

Entre leurs crises, les goutteux (que nous avons observés) ont une uricurie et une uricémie légèrement au-dessous de la normale, et une calciurie très fortement diminuée. S'ils font de la rétention urique tissulaire, ils font surtout de la rétention calcique tissulaire. L'étude du sang ne peut du reste donner aucun renseignement sur ce qui se passe dans les tissus. Le sang n'est qu'un lieu de passage. Et l'on n'a que trop discuté sur l'hyperuricémie dans la goutte.

La crise de goutte se traduit par une hypercalciurie et une hyperuricurie. L'uricémie est dans nos cas d'autant plus prononcée que l'uricurie est plus intense. Mais, alors que les éliminations uriques se font très facilement, les éliminations calciques restent toujours très difficiles.

L'évolution de l'hyperuricurie est, du reste, indépendante chez les goutteux de l'évolution de l'hypercalciurie.

C'est l'élimination calcique tissulaire, semble-t-il, qui commande la crise de goutte; alors que l'élimination urique tissulaire ne paraît jouer qu'un rôle effacé.

Dans les états non diathésiques (leucémies, etc.) les variations dans les éliminations uriques sont absolument indépendantes de toutes variations dans les éliminations calciques. Ces dernières sont, habituellement, fixes.

Dans les rhumatismes chroniques, l'hypercalciurie est inconstante. Elle semble marcher de pair avec l'hyperuricurie en cas de de forme évolutive. L'hyperuricurie et l'hyperuricémie ne sont nullement proportionnelles, pas plus du reste que dans la goutte.

Nanisme exostosique (357).

Le malade se présente au premier abord comme un achondroplasique; on sait que certains achondroplasiques peuvent présenter des productions osseuses exubérantes siégeant plus particulièrement au niveau de l'extrémité supérieure du tibia et de l'extrémité inférieure du fémur.

En réalité il s'agissait d'exostoses ostéogéniques qui étaient accompagnées de troubles de la croissance; on trouvait ainsi associés :

1° un état de nanisme avec atrophie staturale, brièveté prédominante des membres inférieurs, asymétrie de longueur des membres homologues, etc.

2° des exostoses ostéogéniques multiples.

INFECTIONS

Staphylococcie à type érysipélatoïde (392).

Le tableau clinique présenté par notre malade reproduit exactement celui décrit par P. George et H. Giroire.

A la suite d'une petite blessure de la muqueuse nasale, on voit survenir chez le malade des lésions locales caractérisées par un placard cyanique lie de vin, dur, tendu, sans bourrelet périphérique, parsemé de petites vésicules purulentes sans engorgement ganglionnaire.

L'œdème unilatéral de la face est considérable, atteint la paupière, l'état ataxo-adynamique très marqué.

Le pronostic de ces formes est tout particulièrement sévère et l'évolution fut très rapide.

Nous avions porté le diagnostic de thrombophlébite que l'autopsie a permis de vérifier. Nous pensons que cette localisation anatomique doit jouer un rôle dans le déterminisme clinique. L'aspect présenté par le malade répondait par bien des points à celui qu'on retrouve dans les phlébites de la veine faciale. Il aurait été intéressant de rechercher l'état de la veine jugulaire interne et du tronc thyro-linguo-pharyngo-facial; nous n'avons pu le faire par suite de circonstances indépendantes de notre volonté. Mais nous avons pu constater une phlébite suppurée du sinus caverneux.

Coup de soleil acridinique (355).

Une malade atteinte d'érythème polymorphe avec hyperpyrexie, présente à la suite d'injections intraveineuses de trypaflavine un véritable coup de soleil acridinique.

HYDROLOGIE

Toutes ces recherches ont été effectuées en collaboration étroite avec les professeurs Desgrez, H. Bierry, Lescœur et Giberton.

Effet de l'ingestion d'eau de Vichy et de solution de bicarbonate de soude sur l'acidité ionique urinaire et l'excrétion de quelques éléments de l'urine (347)

Si l'on adopte le changement de réaction ionique urinaire comme critère de la réponse de l'organisme à l'ingestion de CO^3HNa ou d'eau type Vichy, on constate, en général, chez les individus étudiés (60 environ) une variation notable du pH après l'absorption de 2 gr. 7 de CO^3HNa dissous dans 400 centimètres cubes d'eau ou de 400 centimètres cubes d'eau de Vichy Hôpital. Quelques malades qui n'ont pas réagi à l'ingestion de 2 gr. 7 de CO^3HNa ont réagi à l'ingestion de 400 centimètres cubes d'eau de Vichy Hôpital.

Parmi les malades dont le pH urinaire n'a pas varié après absorption de 4 grammes de CO^3HNa, nous trouvons deux diabétiques ayant une acétonurie marquée, deux néphritiques et un cirrhotique.

L'action de l'eau de Vichy sur l'organisme est complexe, c'est ainsi qu'elle peut influencer l'excrétion de certains éléments (Cl, P^2O^5, etc.), mais un de ses effets les plus constants est de provoquer une diminution de l'acidité ionique urinaire. La réaction (augmentation du pH) est en général d'autant plus marquée que le sujet présente, au réveil, un pH plus bas.

Contribution à l'étude des eaux bicarbonatées calciques considérées comme éliminatrices d'acide urique (360).

Tandis qu'aucune apparence de proportionnalité ne peut être observée, le plus souvent, entre le taux de l'acide urique dans

l'urine et dans le sang, ainsi que Chauffard et ses élèves l'ont montré sur des malades soumis au régime ordinaire, nous constatons, au contraire, qu'il s'établit sous l'influence de l'eau de Pougues une certaine relation entre l'élimination urinaire de l'acide urique et l'état d'uricémie des sujets.

Chez les sujets dont le plasma était primitivement pauvre en acide urique (hypo-uricémiques relatifs), l'eau de Pougues n'a produit aucun effet modificateur appréciable tant sur l'élimination urinaire que sur le taux de l'acide urique du plasma.

Chez les sujets qui se présentaient avant tout traitement avec un taux d'acide urique dans le plasma relativement élevé (hyper-uricémiques relatifs), nous obtenons, au contraire, une réaction à l'eau de Pougues, aux premiers jours de cure.

Cette réaction est constituée essentiellement dans l'urine, par une augmentation de l'excrétion urique et, dans le plasma, par un abaissement consécutif du taux de l'acide urique.

L'examen comparé de l'urine et du sang, par une augmentation de l'excrétion urique et un abaissement du taux de l'acide urique du plasma, apporte la preuve d'une débâcle urinaire survenant dès les premiers jours du traitement.

En résumé, les analyses portant simultanément sur l'urine et sur le sang s'accordent pour confirmer le rôle joué par l'eau de Pougues comme agent éliminateur vis-à-vis de l'acide urique chez certains sujets prédisposés.

La cure d'Évian (446).

Nous apportons, dans ce travail, une étude de la cure d'Évian établie par comparaison entre les résultats d'examens de sang, d'analyses d'urines et de diverses épreuves fonctionnelles pratiquées sur onze malades, avant, pendant et après la cure. Chaque sujet était soumis au régime alimentaire qui convenait à son état et le conservait pendant toute la durée de l'observation, soit vingt-sept jours. Les aliments étaient pesés, y compris le chlorure de sodium et le volume des boissons était maintenu constant. L'étude de chaque malade a été divisée en trois périodes, suc-

cédant à un intervalle préliminaire de trois jours, intervalle considéré comme nécessaire à l'organisme pour s'adapter au régime fixé : 1° période d'avant-cure ou d'étude préalable (trois ou quatre jours); 2° période de cure (vingt et un jours); 3° période d'après-cure. Durant l'avant-cure, l'analyse de l'urine, pratiquée chaque jour, et un examen de sang permettaient d'établir les chiffres destinés à être comparés avec ceux obtenus pendant la cure. Les malades absorbaient 500 centimètres cubes d'eau d'Évian et demeuraient au lit pendant les heures qui suivaient l'ingestion. Tandis que certains prenaient ce volume d'eau le matin, à jeun, les autres l'absorbaient en deux fois, moitié le matin, moitié quatre heures après le repas de midi.

Pendant la cure, deux prises de sang furent faites, l'une au milieu, l'autre à la fin. Sur les urines, les mêmes déterminations étaient pratiquées que pendant l'avant-cure, puis continuées pendant l'après-cure. Elles comprenaient le volume, la densité, le pH, l'extrait sec dans le vide, le chlore, l'urée, le carbone total, les corps puriques, les bases créatiniques (créatine et créatinine), le soufre oxydé et le soufre total. Nous avons, en outre, déterminé la valeur de la molécule élaborée moyenne. L'épreuve de la phénol-sulfonephtaléine était faite à trois reprises : pendant la période préliminaire, au milieu et à la fin de la cure. Les examens de sang ont compris : la réserve alcaline, les chlorures plasmatique et globulaire; sur le sérum, l'extrait sec total, les albumines, l'urée, l'azote total, et, dans la plupart des cas, l'acide urique et le cholestérol. L'azote résiduel et la constante d'Ambard furent déterminés par le calcul.

Conclusions. — Nos recherches permettent de décrire un état réactionnel provoqué par la cure d'Évian, état caractérisé : 1° par la polyurie, l'augmentation globale, mais modérée des éliminations minérales et organiques, la créatinine exceptée; 2° par la diminution de la molécule élaborée moyenne, cette diminution signifiant que l'excrétion se fait sous la forme de molécules plus petites. Peut-on en déduire une influence favorable sur le métabolisme? Les coefficients $\frac{C^t}{N^t}$ et $\frac{S^o}{S^t}$ ne se prêtent pas à cette inter-

prétation en ce qui regarde les oxydations, alors que, cependant, l'augmentation de l'urée, pour un même régime, paraît indiquer un accroissement des phénomènes de dédoublement. Ainsi s'expliqueraient les améliorations des échanges relatées par les cliniciens, en particulier dans certains cas de fléchissement hépatique.

Contribution à l'étude de la cure de Vichy (457).

Nous nous sommes proposé d'étudier, sur un certain nombre de sujets atteints de maladie de foie, l'influence de la cure hydrominérale alcaline et de rechercher, dans l'urine, quelles modifications chimiques peuvent en être la conséquence.

Accessoirement, nous avons fait un certain nombre d'observations sur le sang, en réservant, pour des travaux ultérieurs, les questions complémentaires des éliminations intestinales et des échanges gazeux. Bien que l'intérêt de ces dernières éliminations soit évident, il est toujours vrai que l'analyse des urines nous apporte, en particulier sur les mutations azotées, de précieux renseignements, spécialement par la détermination de quelques rapports urologiques essentiels. Il n'est pas besoin de rappeler que l'interprétation des résultats n'est valable qu'avec un régime alimentaire bien défini.

Ce travail est basé sur de très nombreuses recherches.

1° Épreuves biologiques : glycémie provoquée, temps de saignement, temps de coagulation, réserve alcaline, bilorubinémie.

2° Recherches urologiques :

$$\text{ph} - \frac{\text{N. formol}}{\text{M. hypobromite}} - \frac{\text{N. hypobromite} - \text{N. formol}}{\text{N. total}}$$

créatine et créatinine — urobiline — pigments biliaires — $\frac{\text{C. total}}{\text{N. total}}$ — $\frac{\text{S. neutre}}{\text{S. total}}$ — $\frac{\text{S. conjugué}}{\text{S. total}}$.

*
* *

Conclusions. — A. *Biologiques.* — Avant comme pendant la cure, il existe une indépendance très nette entre les diverses

épreuves biologiques, celles-ci révélant, chez chaque sujet, des insuffisances hépatiques dissociées. La cure améliore l'hyperglycémie provoquée, diminue le taux de la bilirubine sanguine et relève celui de la réserve alcaline.

B. *Chimiques.* — Les épreuves chimiques ont montré au cours de la cure : 1° une diminution en général assez régulière du rapport $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$ ce qui signifie une amélioration du fonctionnement de la cellule hépatique dans ses rôles acido-aminolytique ou uréogénique ; 2° entre les troisième et douzième jours, une augmentation momentanée du rapport $\frac{C^t}{N^t}$. Il s'agit d'une augmentation due non à la diminution de l'azote, mais bien à l'augmentation du carbone. Celle-ci est d'ailleurs nettement supérieure à celle d'origine minérale apportée par les boissons alcalines, c'est-à-dire qu'il y a hypercarbonurie organique proprement dite. Cette hypercarbonurie, que nous pensons être en relation avec ce que l'on a appelé « la crise thermale », peut s'expliquer par l'influence des ions alcalins ingérés qui feraient passer dans la circulation une certaine quantité d'acides riches en carbone ; 3° une diminution du rapport $\frac{S^n}{S^t}$, traduisant une oxydation plus complète des molécules sulfurées, stimulation des processus d'oxydation qui peut s'observer également sous l'influence d'autres eaux minérales, en particulier de celles d'Évian.

C. *Cliniques.* — Le tableau clinique présenté par un malade avant la cure ne peut pas suffire pour préjuger des effets possibles du traitement. Seule, l'étude des tests biologiques et du métabolisme, celui-ci apprécié par les éliminations et les coefficients urinaires, peut assurer une direction éclairée de la cure et permettre de se rendre compte des améliorations obtenues.

Contribution à l'étude de la cure de Vittel (463).

Nos recherches récentes sur les effets de la cure d'Évian nous ont permis de décrire un état réactionnel caractérisé : 1° par une

polyurie limitée aux premières heures qui suivent l'ingestion de l'eau; 2° par l'augmentation globale mais modérée des éliminations minérales et organiques, la créatinine exceptée; 3° par la diminution de la molécule élaborée moyenne.

Il était indiqué de rechercher si d'autres eaux diurétiques pouvaient produire des effets semblables. Sur 11 malades, nous avons institué, avec l'eau de Vittel Grande Source des observations analogues à celles que nous avions faites avec l'eau d'Évian.

Nos recherches ont porté sur des sujets atteints de rhumatisme chronique ou d'insuffisance rénale plus ou moins avancée. Ont été écartés, à dessein, les malades présentant une tension artérielle élevée (maxima supérieure à 18) ou une azotémie trop marquée.

Conclusions. — La cure de Vittel a provoqué, chez les malades que nous avons observés, une diurèse aqueuse légèrement supérieure à celle que l'eau d'Évian nous avait permis de constater dans des cas analogues. Cette différence, toutefois, n'a qu'un intérêt secondaire, puisque l'élimination globale des substances dissoutes est accrue d'une manière équivalente par ces deux cures; si l'eau de Vittel a provoqué plus fréquemment chez nos malades un abaissement de la molécule élaborée moyenne, il ne semble pas que cet effet puisse être rapporté à un mécanisme différent.

Rôle du calcium. — La place prépondérante qu'occupe le calcium dans la minéralisation de l'eau de Vittel Grande-Source (0 gr 29 par litre) nous a suggéré l'idée de rechercher s'il y avait un rapport entre la quantité de calcium excrétée par l'urine et le syndrome de la réaction à la cure. Le dosage du calcium, dans l'urine de tous nos malades, a montré que l'augmentation de ce corps dans l'urine n'est pas constante et que, si elle existe, elle est toujours inférieure à la quantité de calcium ingérée sous forme d'eau minérale. Nous n'avons constaté aucun parallélisme entre l'élimination urinaire du calcium et le syndrome de réaction à la cure. Ceci n'implique pas que le calcium ne joue aucun rôle dans le mécanisme d'action de l'eau de Vittel. Il peut agir au niveau des tissus et, en particulier, au niveau du parenchyme

rénal, sans que l'élimination totale se fasse par l'urine. Il est démontré, en effet, que la voie d'excrétion la plus importante du calcium absorbé par l'intestin grêle est le gros intestin, et non le rein, dans le cas de l'alimentation mixte habituelle. D'après nos résultats, il en est de même du calcium ingéré sous forme d'eau minérale.

THÉRAPEUTIQUE

Formulaire Bouchardat,
37e édition entièrement refondue (497).

La 37e édition du Formulaire de Bouchardat a été entièrement refondue. Le professeur Desgrez s'est chargé de la mise au point de toute la partie chimique. Nous nous sommes occupé de toute la *partie médicale*. Nous l'avons refaite complètement. Nous nous sommes efforcé d'écrire un livre *concernant le praticien* et lui permettant de trouver tous les renseignements qui pouvaient lui être nécessaires dans l'exercice de sa profession. Le Memorial thérapeutique est entièrement nouveau; nous y indiquons les thérapeutiques anciennes et nouvelles se rapportant aux différentes maladies.

TRAVAUX EFFECTUÉS

SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR F. RATHERY

1925-1932

Action de l'antipyrine chez le diabétique (Deguison, 1925).

Les Hyperglycémies sans glycosurie (Froment, 1925).

Variation du sucre libre et protéidique du plasma dans le cancer (Brico, 1926).

Contribution à l'étude des exostoses ostéogéniques (Leclercq, 1927).

Insulino-résistance dans le diabète (Villière, 1929).

Essai critique sur le diabète rénal (Bernières Buchner, 1930).

Lipodystrophie insulinique (Marinos, 1931).

L'Hypochlorémie (Rudolf, 1931).

Effets tardifs de l'hyperglycémie provoquée chez les diabétiques (Ou Koan Ing, 1931).

Chrysothérapie des Rhumatismes chroniques (Adabache, 1931).

Paraspasme facial bilatéral (M[lle] Sokolow, 1931).

Azotémie dans le diabète (Lesage, 1931).

Obésité insulinienne (M. Frejman, 1932).

L'Hypoglycémie (M. Sigwald, 1932).

Troubles endocriniens dans le diabète bronzé (Fournet, 1932).

La Créatininémie (Derot, 1932).

TABLE DES MATIÈRES



BRODARD & TAUPIN
COULOMMIERS-PARIS
17569-7-32.